

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER, Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) **Anwalt: GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

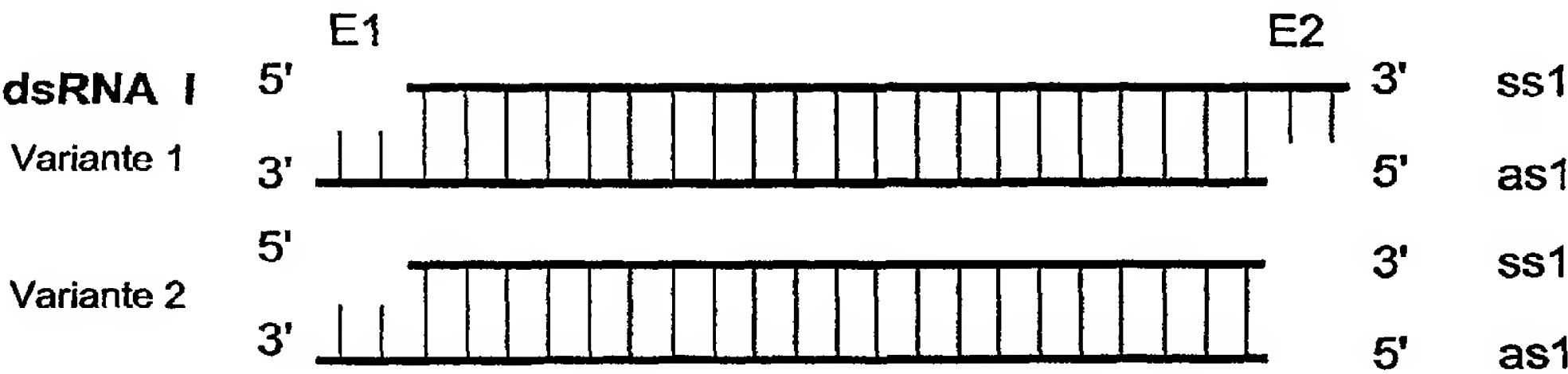
(72) **Erfinder; und**
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten.
Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei
Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
sidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil,
5 dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder
prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche
Zelle sein.

10 Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteil-
hafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Kör-
pergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Men-
schen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen
15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur
Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral
oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumo-
20 ral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppel-
strängigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expres-
sion eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die
25 dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander
folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und
wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Ab-
schnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die
30 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden
gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur
Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgese-
35 hen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA
I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach
Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-
Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der
Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wo-
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-
stellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

15
20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 μ g/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 μ l Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 μ g pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 μ l. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 μ g Plasmid-DNA 1 μ l PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 μ l) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 μ g Plasmid-DNA 0,5 μ l Lipofectamine in insgesamt 10 μ l serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 μ l serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 μ l serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 μ l DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 μ l Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 μ l Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 μ l Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 μ l pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne
25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

15 Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 ke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 10 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein 20 Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). 25 Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT 30 inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.

10 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUA AAAU UCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2⁵-19-2⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermengt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

10

Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

25

30

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mahama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15

Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.
25

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

25

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
(1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

30

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

20

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

30

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.

40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

5 63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

10 64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

15 65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

20 66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

25 68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10

80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15

81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20

122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30

125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

20

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

30

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenom-
25 men ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

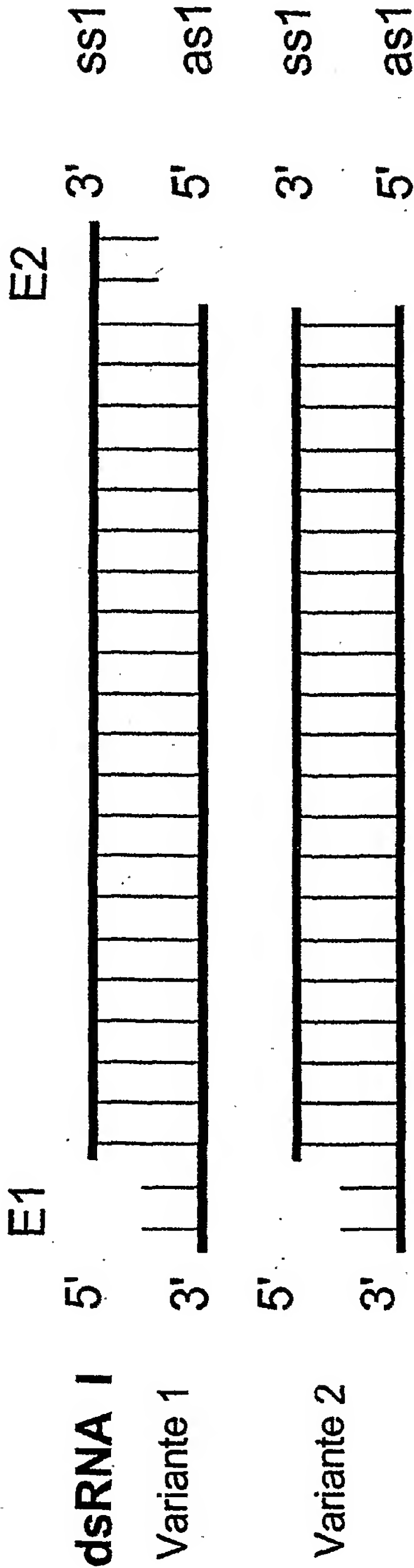


Fig. 1a

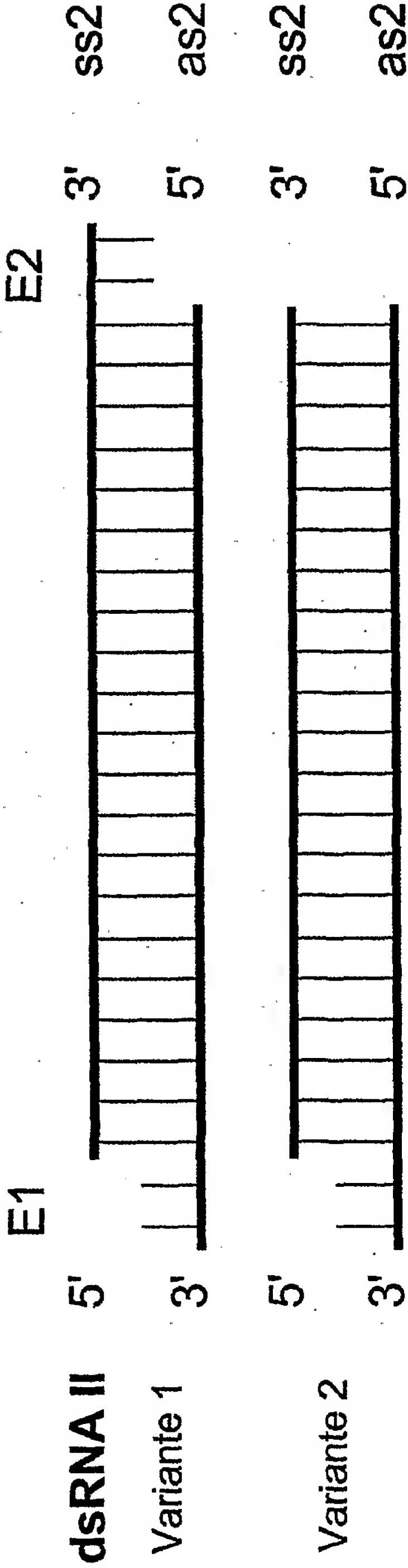


Fig. 1b

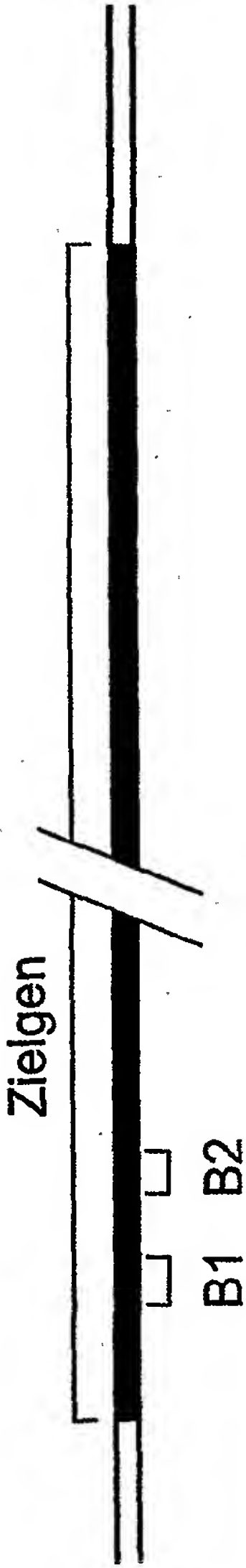


Fig. 2

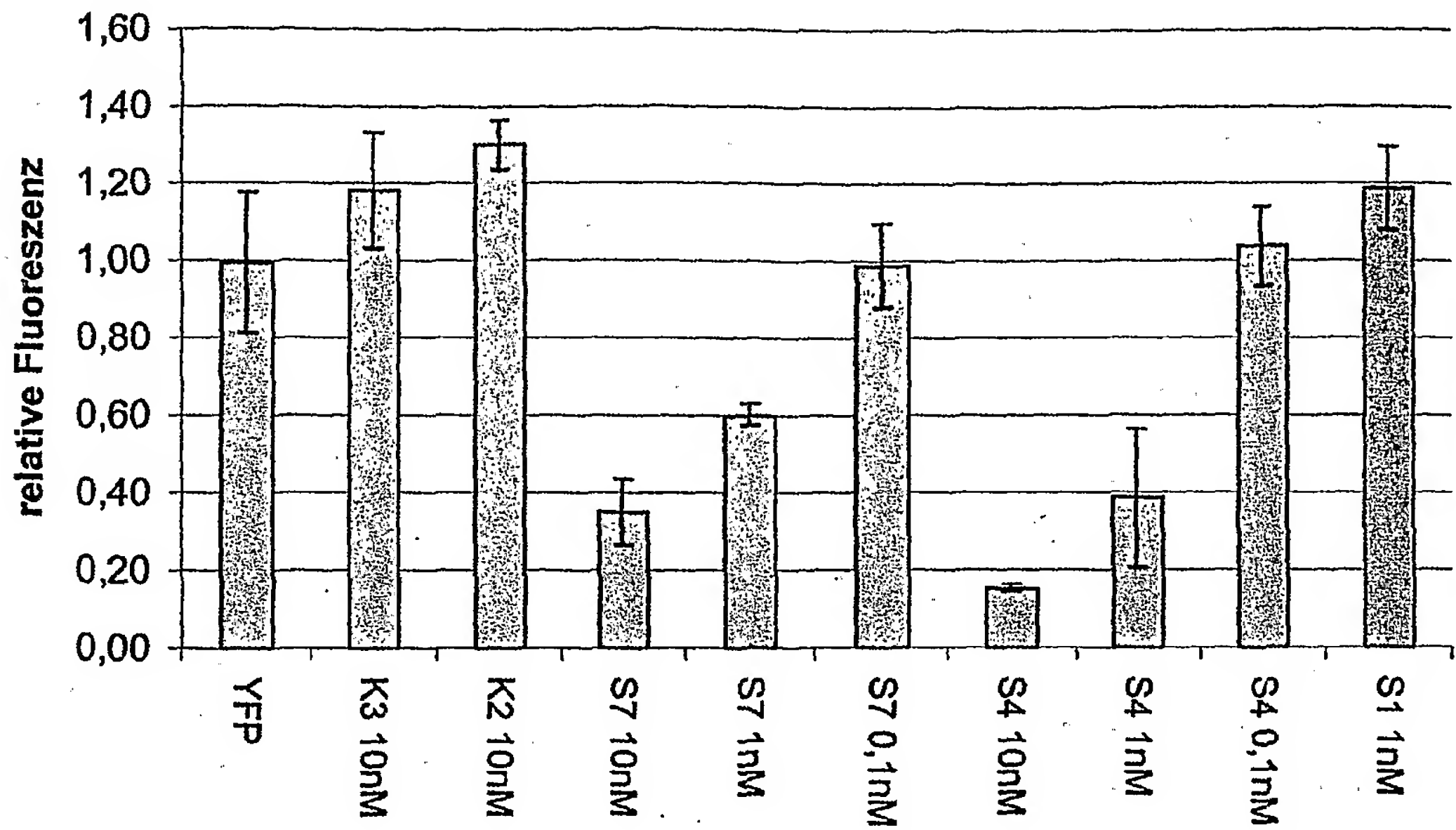


Fig. 3

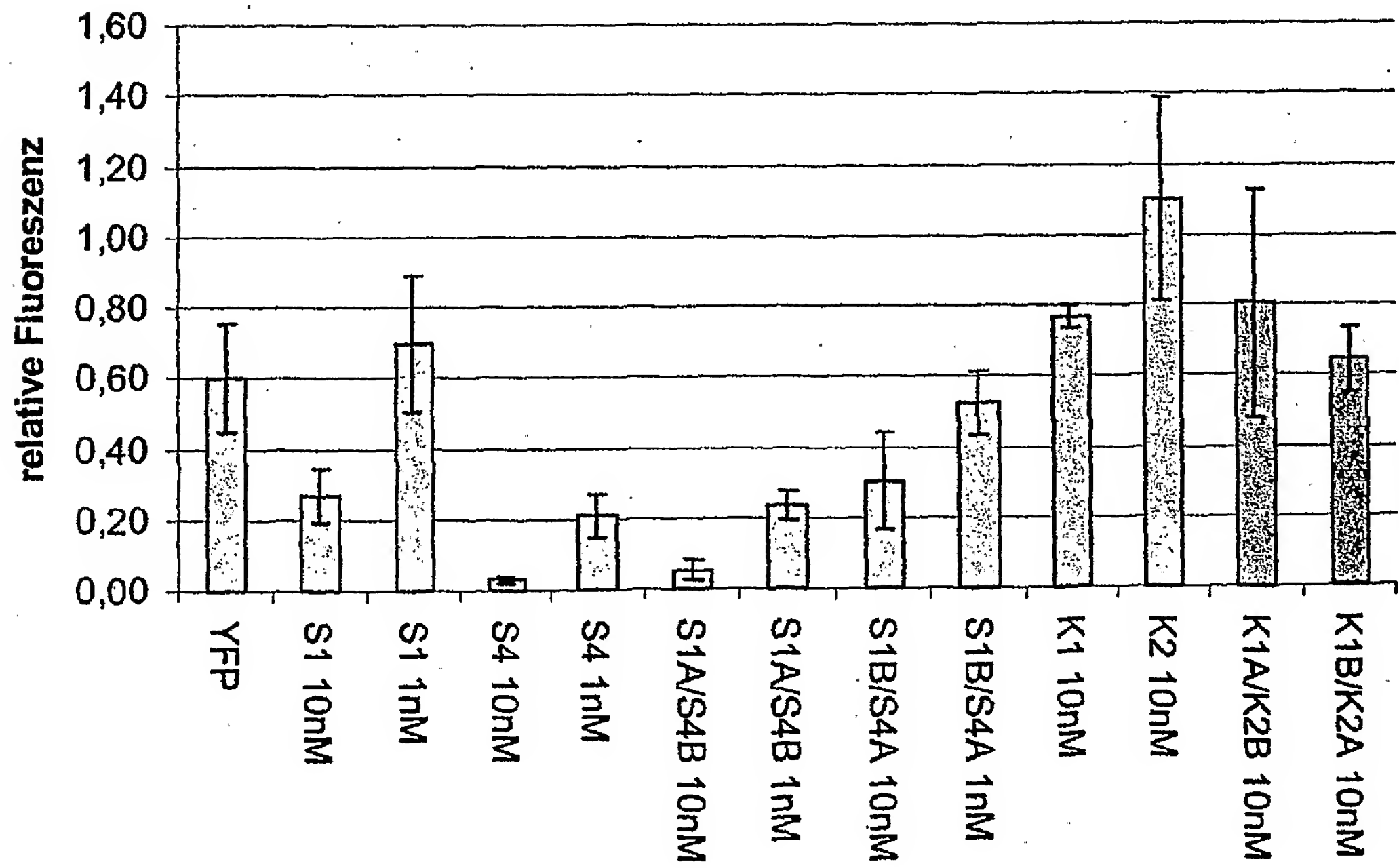


Fig. 4

3/20

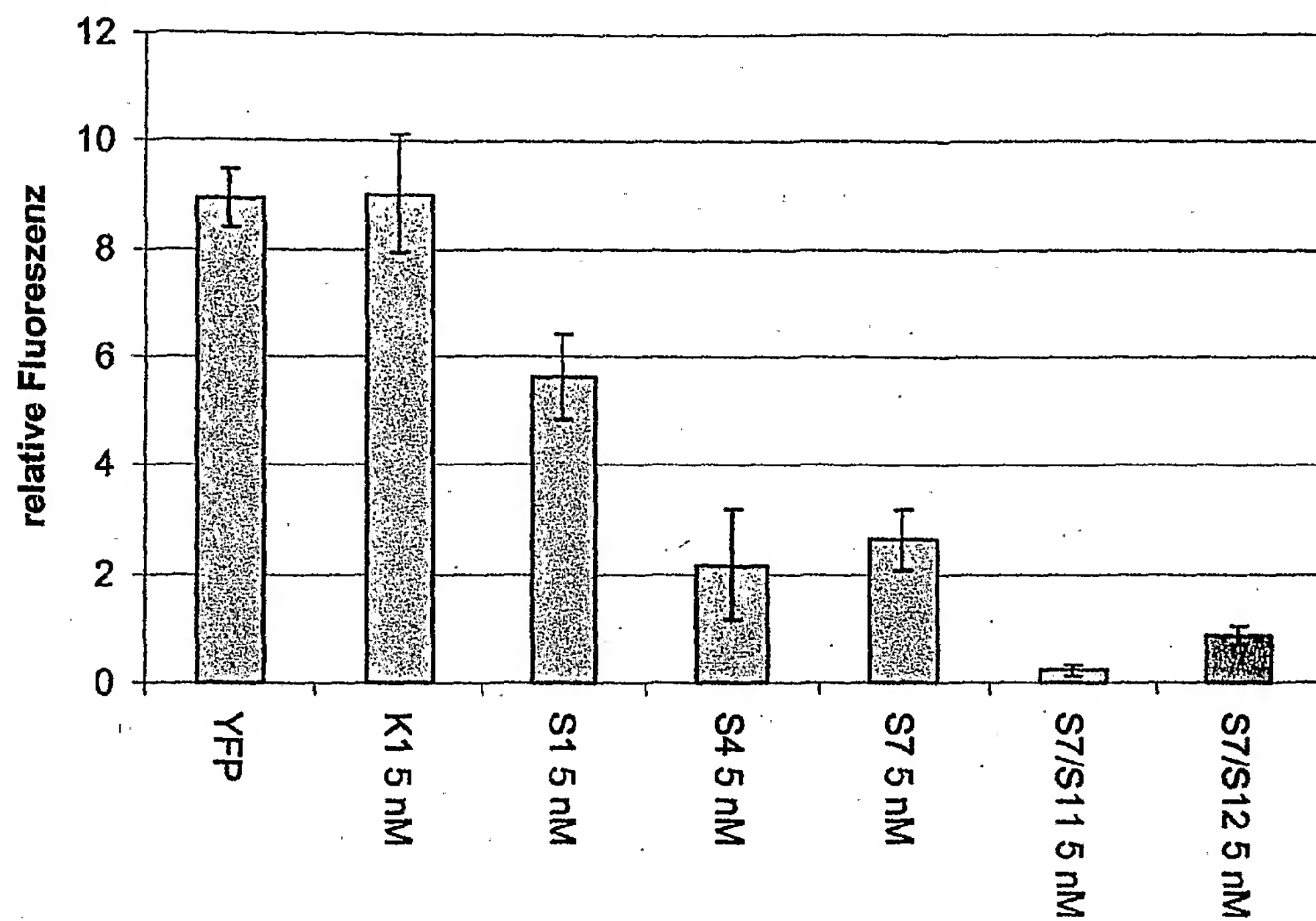


Fig. 5

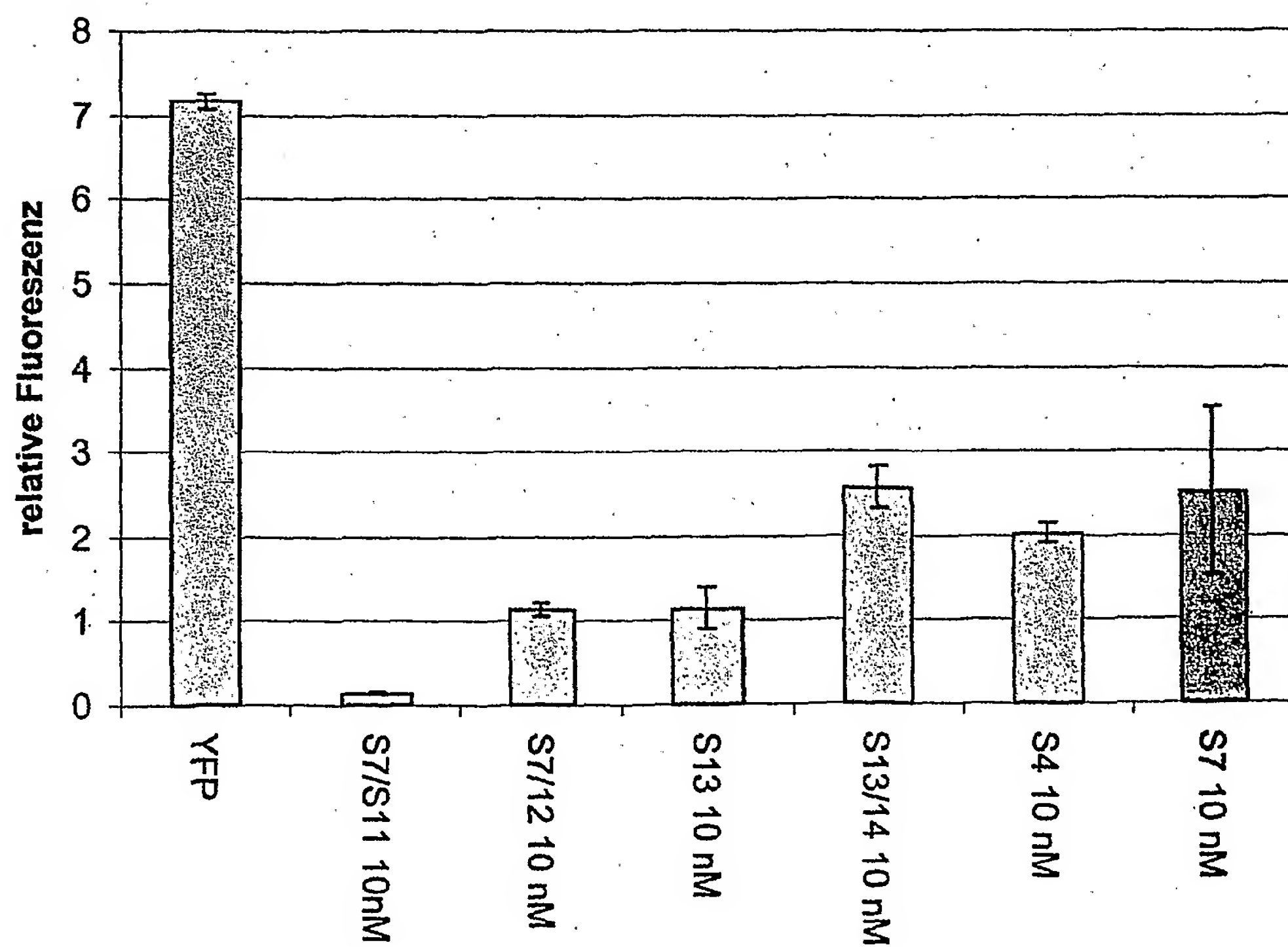


Fig. 6

4/20

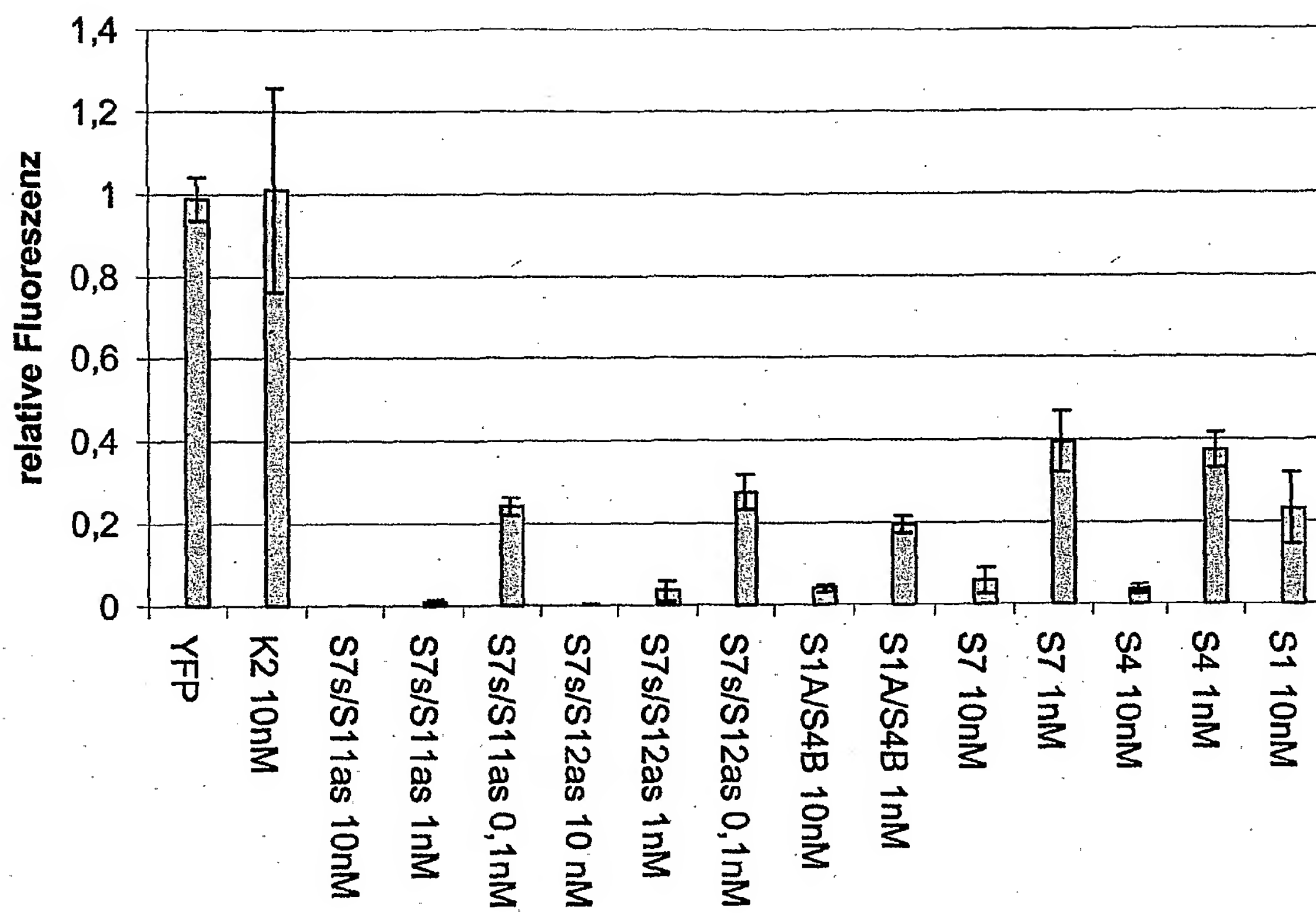


Fig. 7

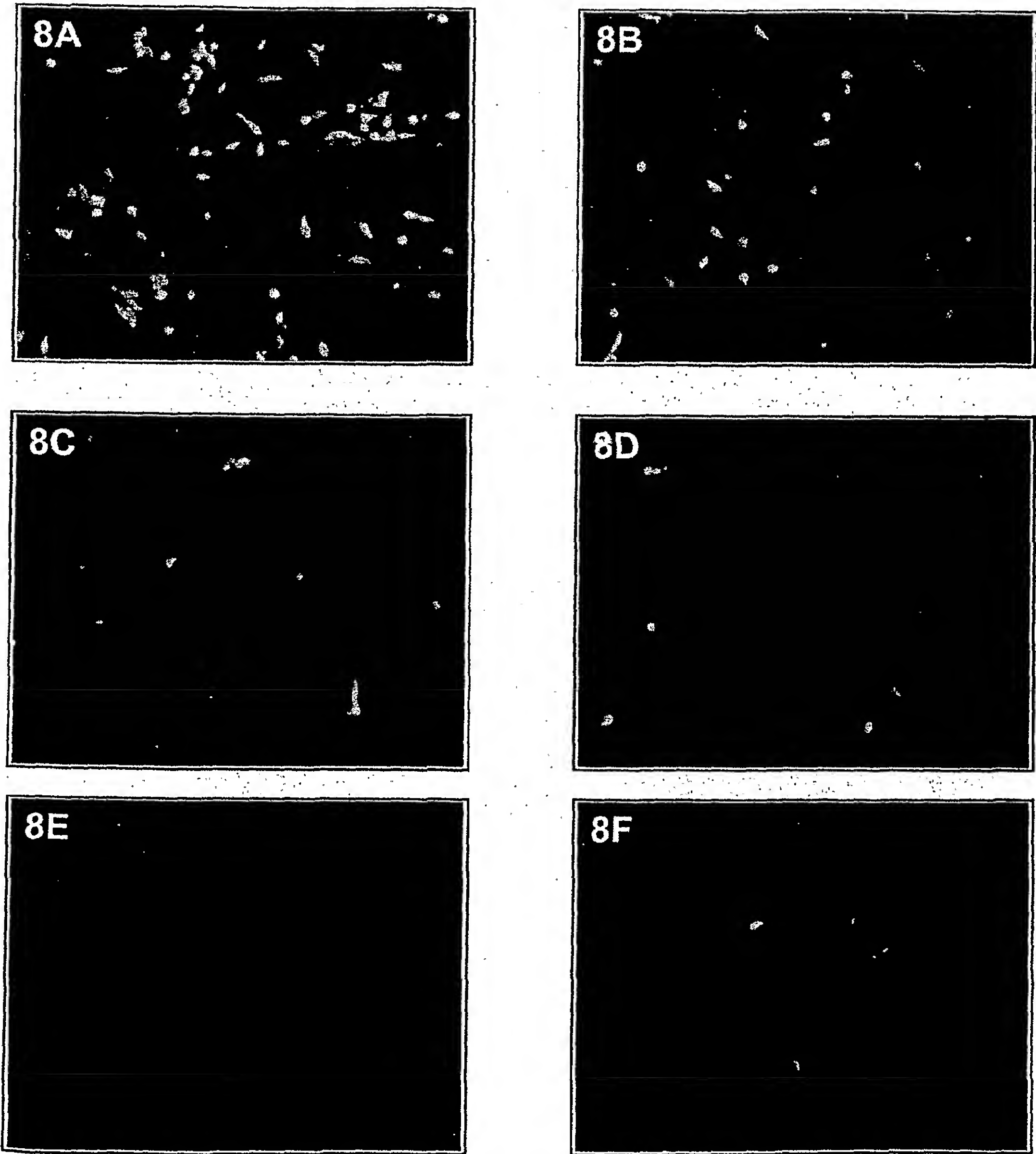


Fig. 8

6/20

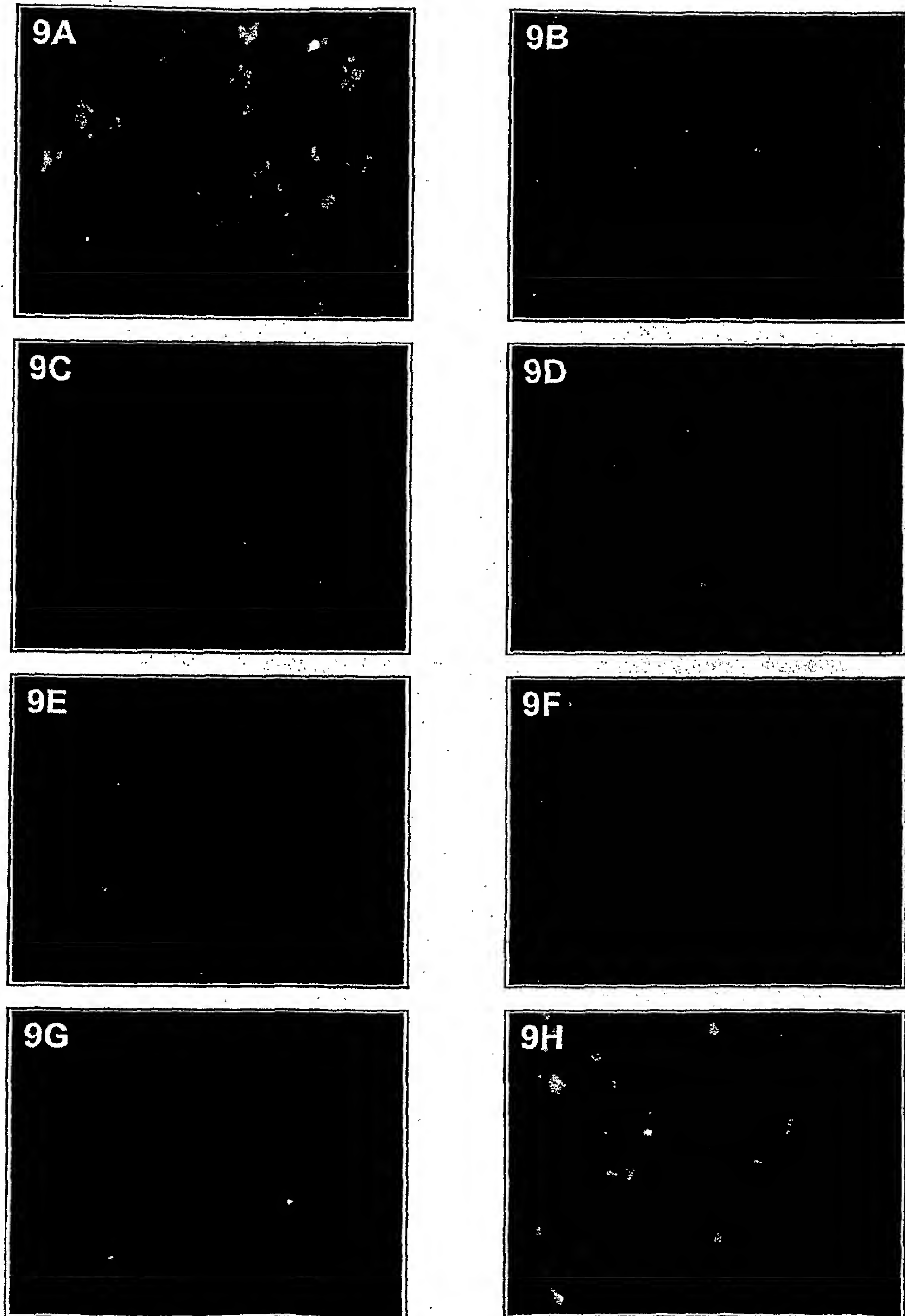


Fig. 9

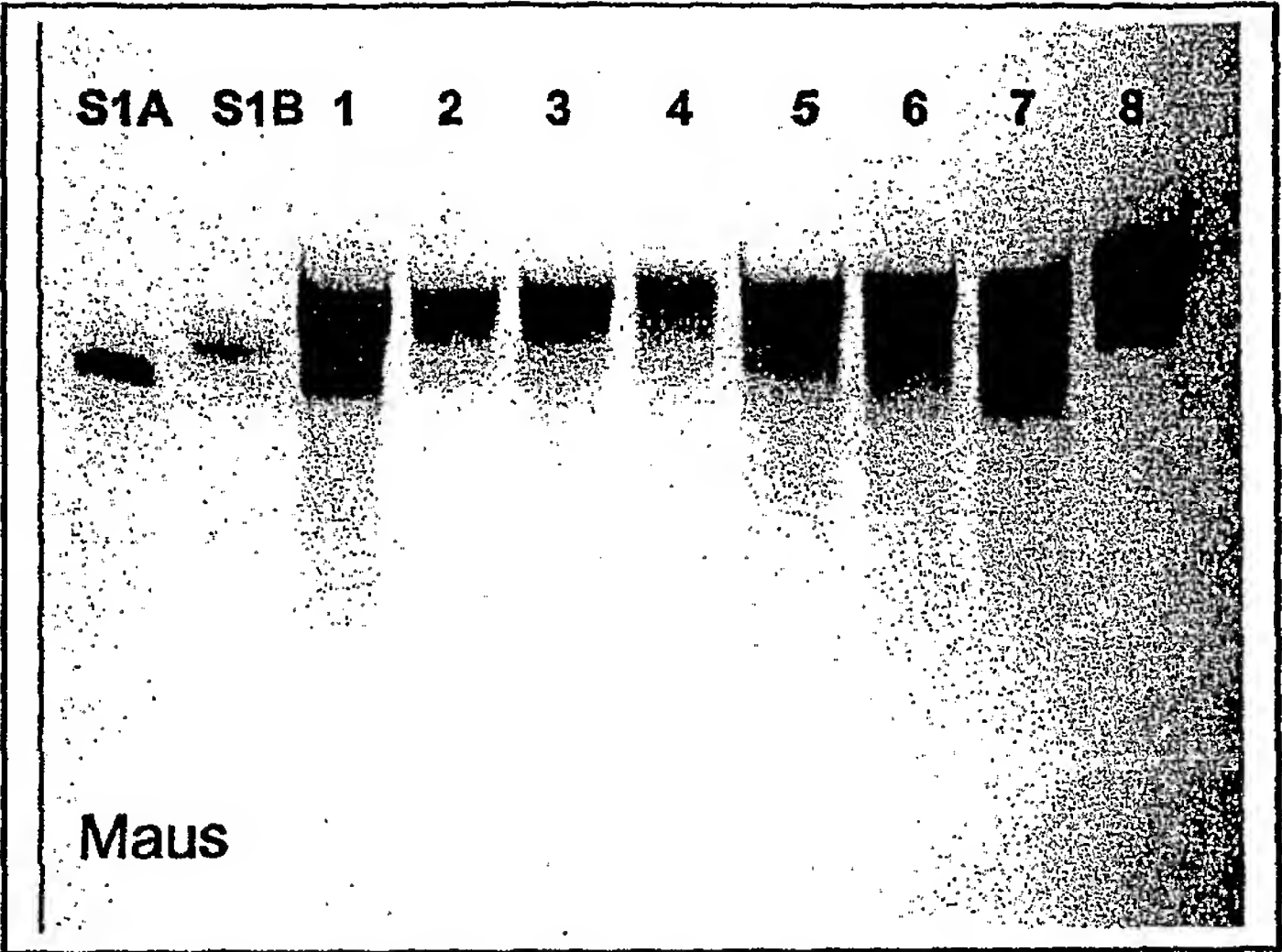


Fig. 10

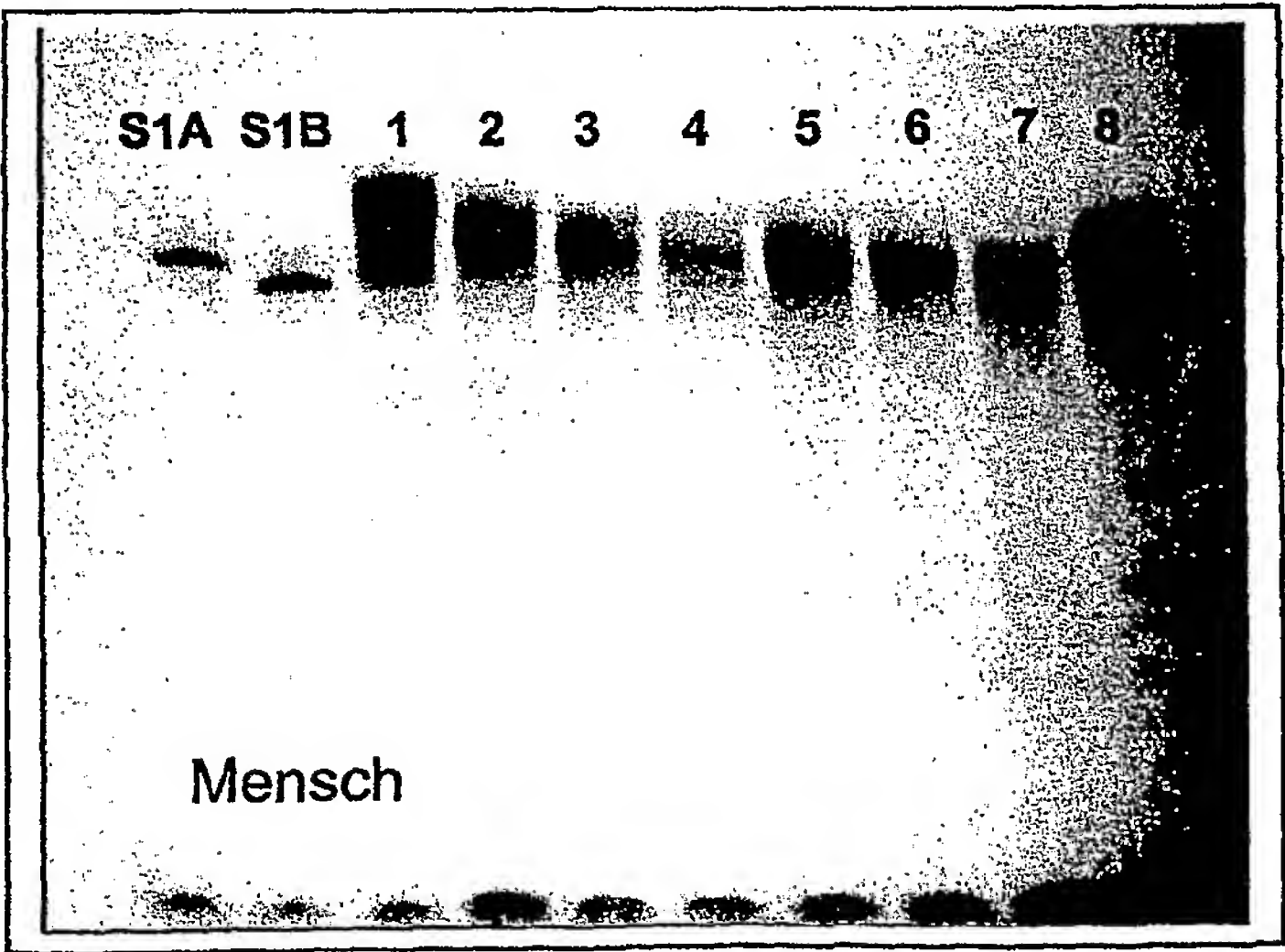


Fig. 11

8/20

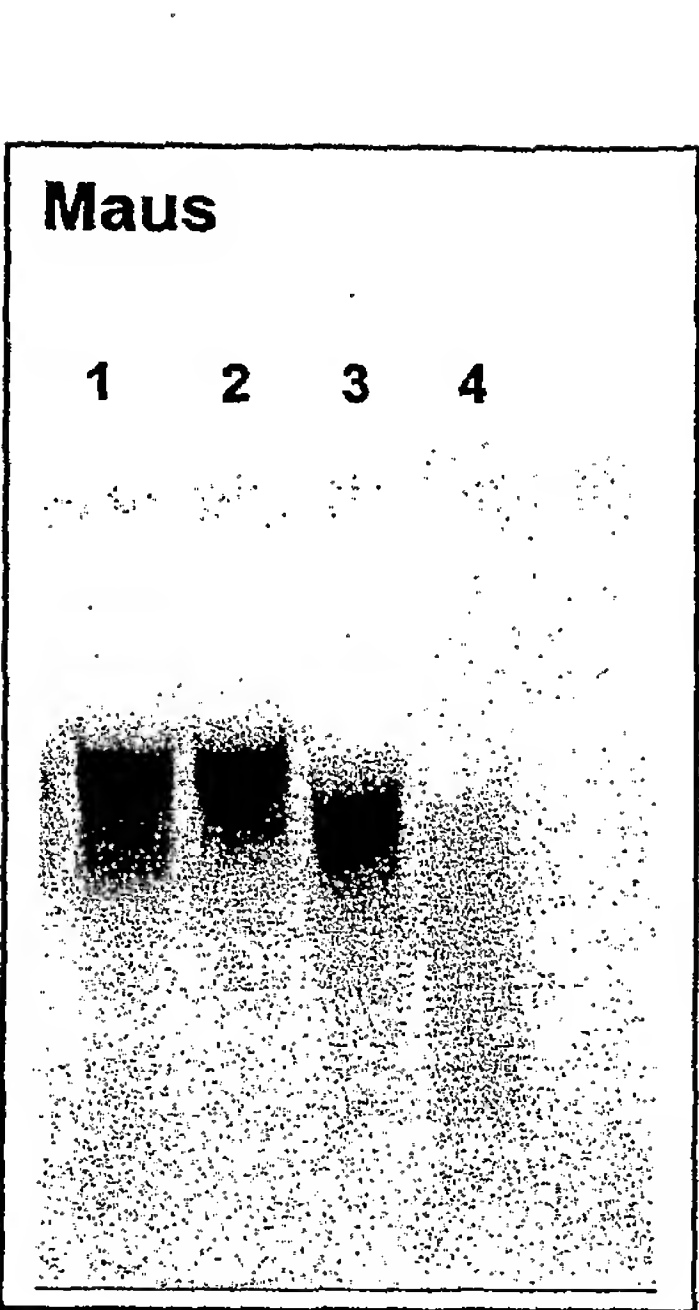


Fig. 12

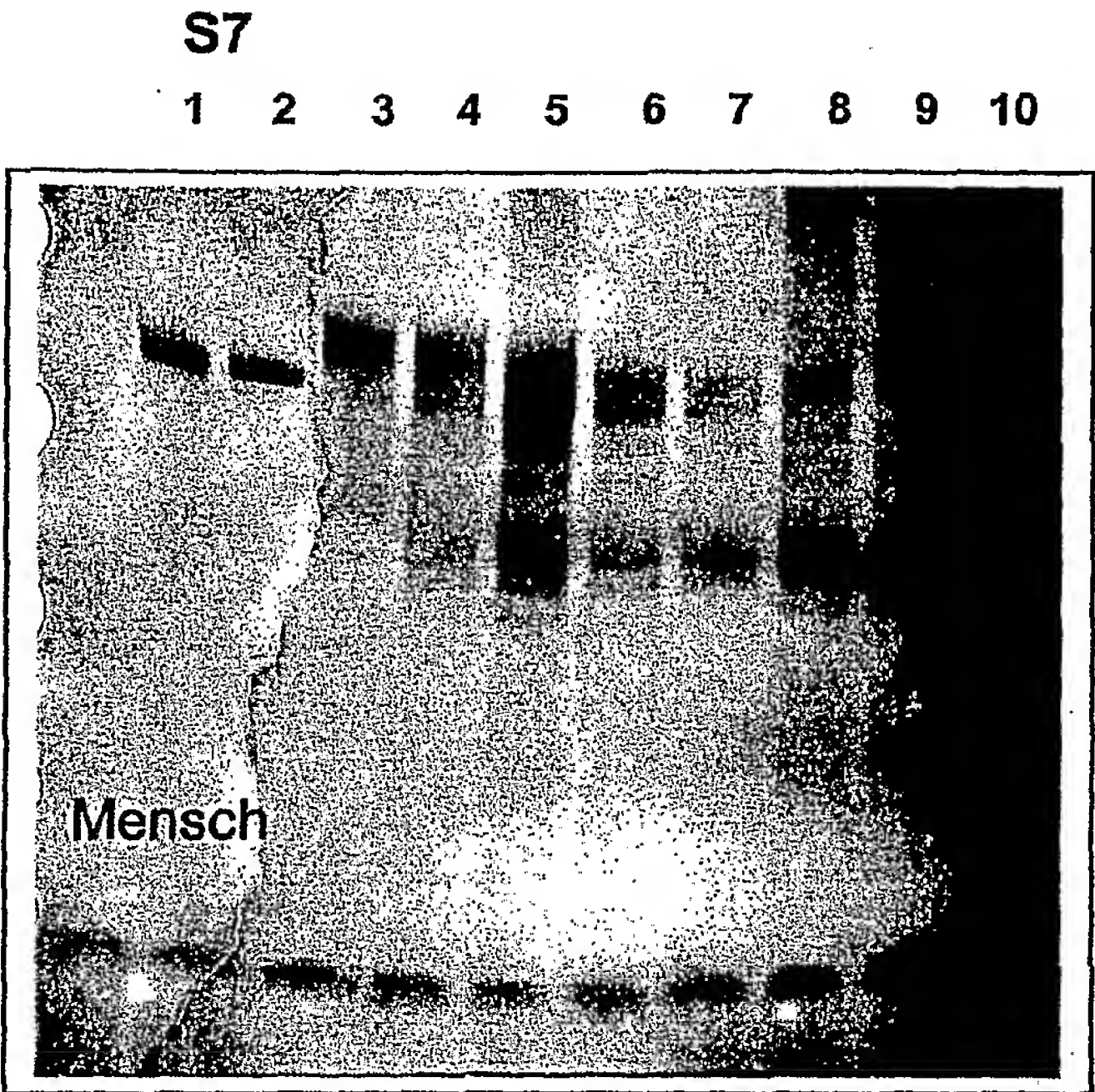


Fig. 13

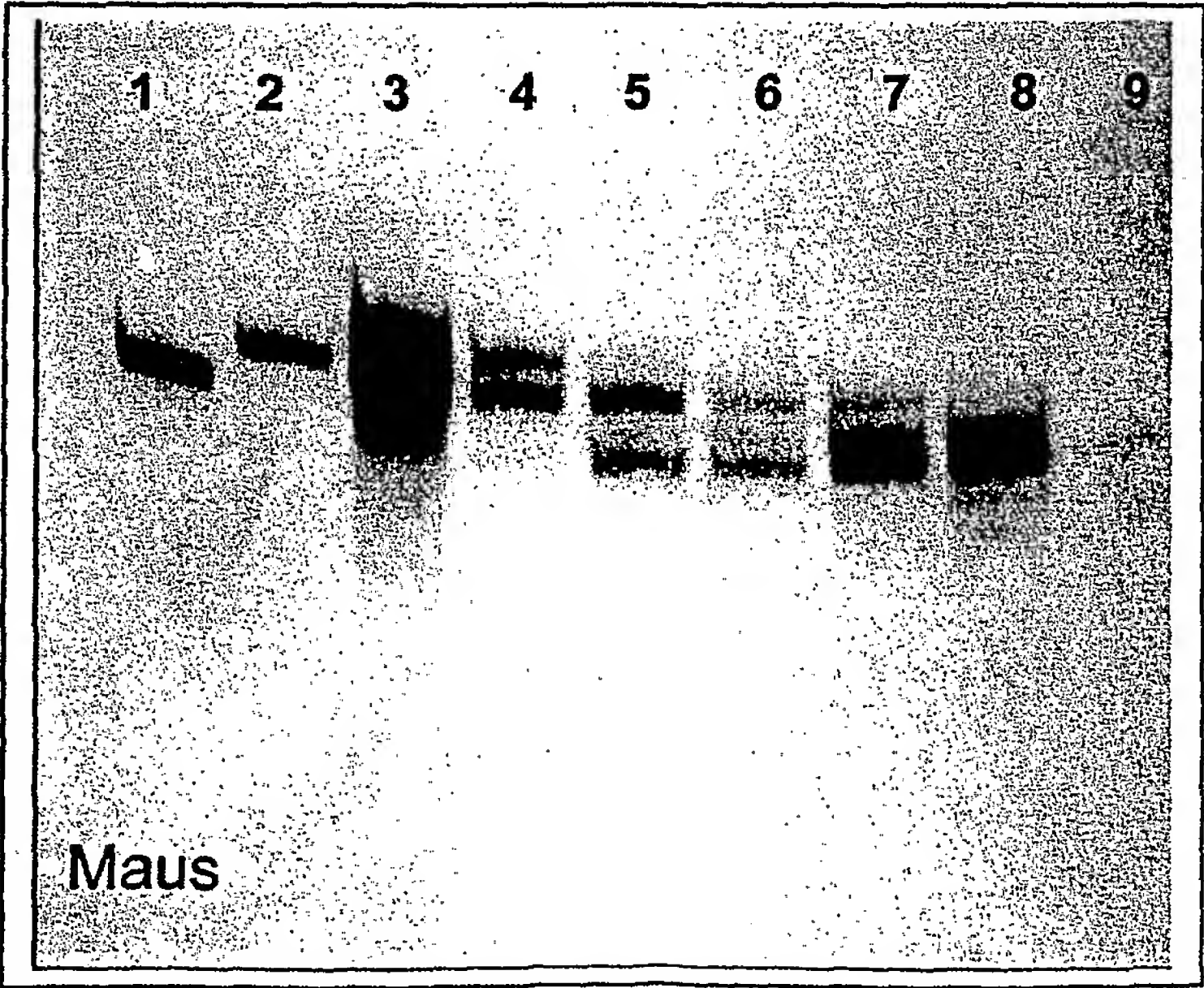


Fig. 14

9/20

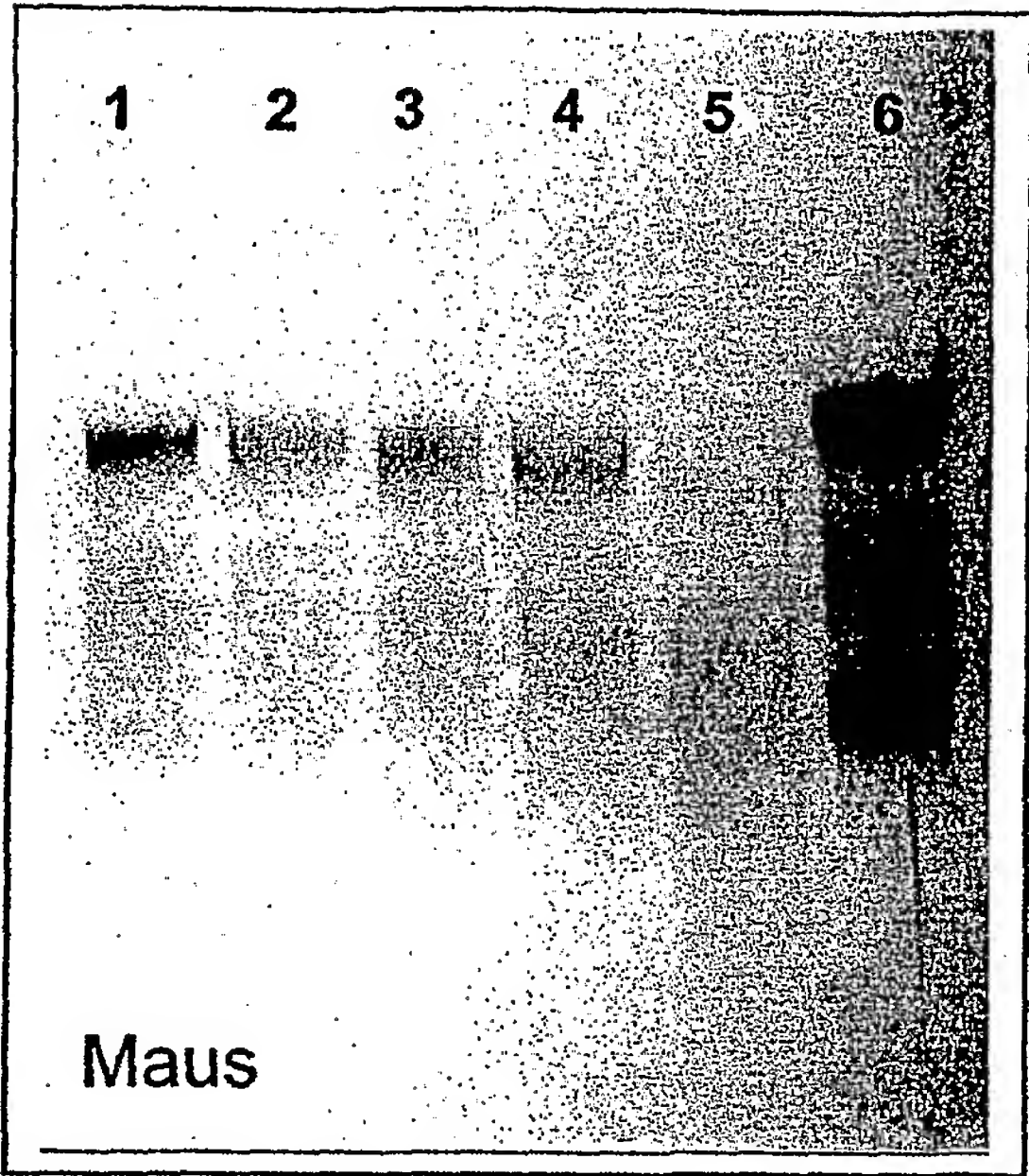


Fig. 15

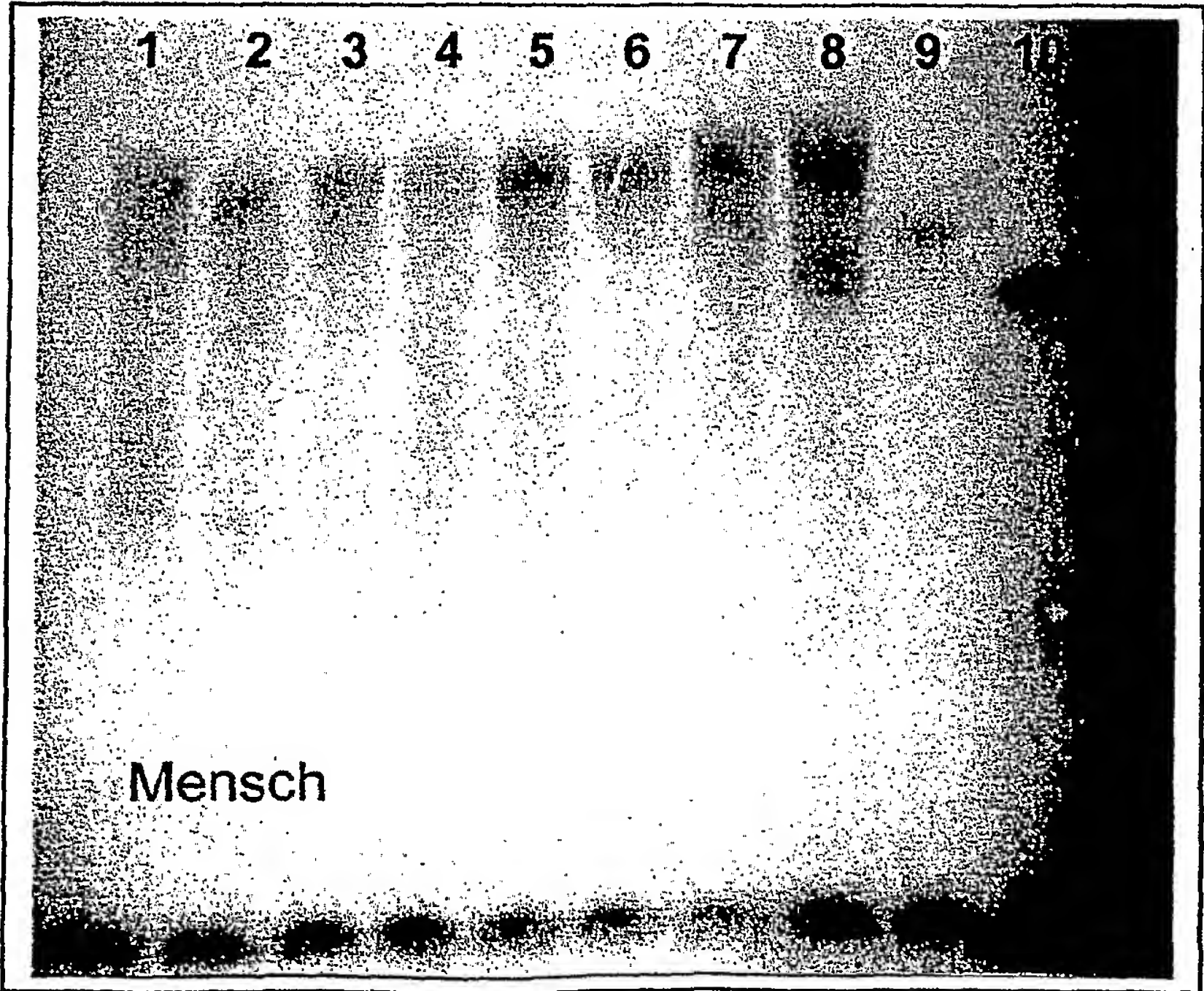


Fig. 16

10/20

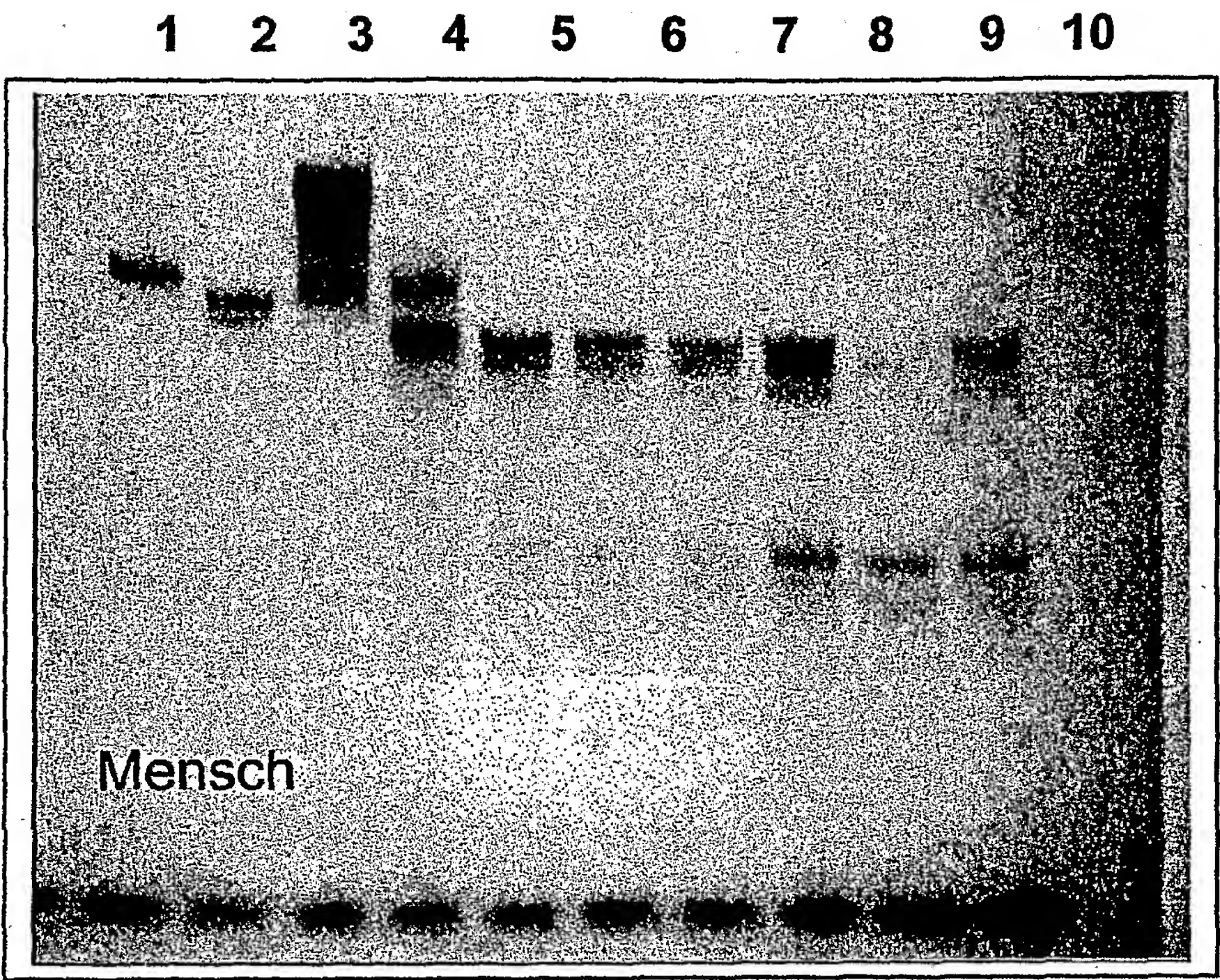


Fig. 17

11/20

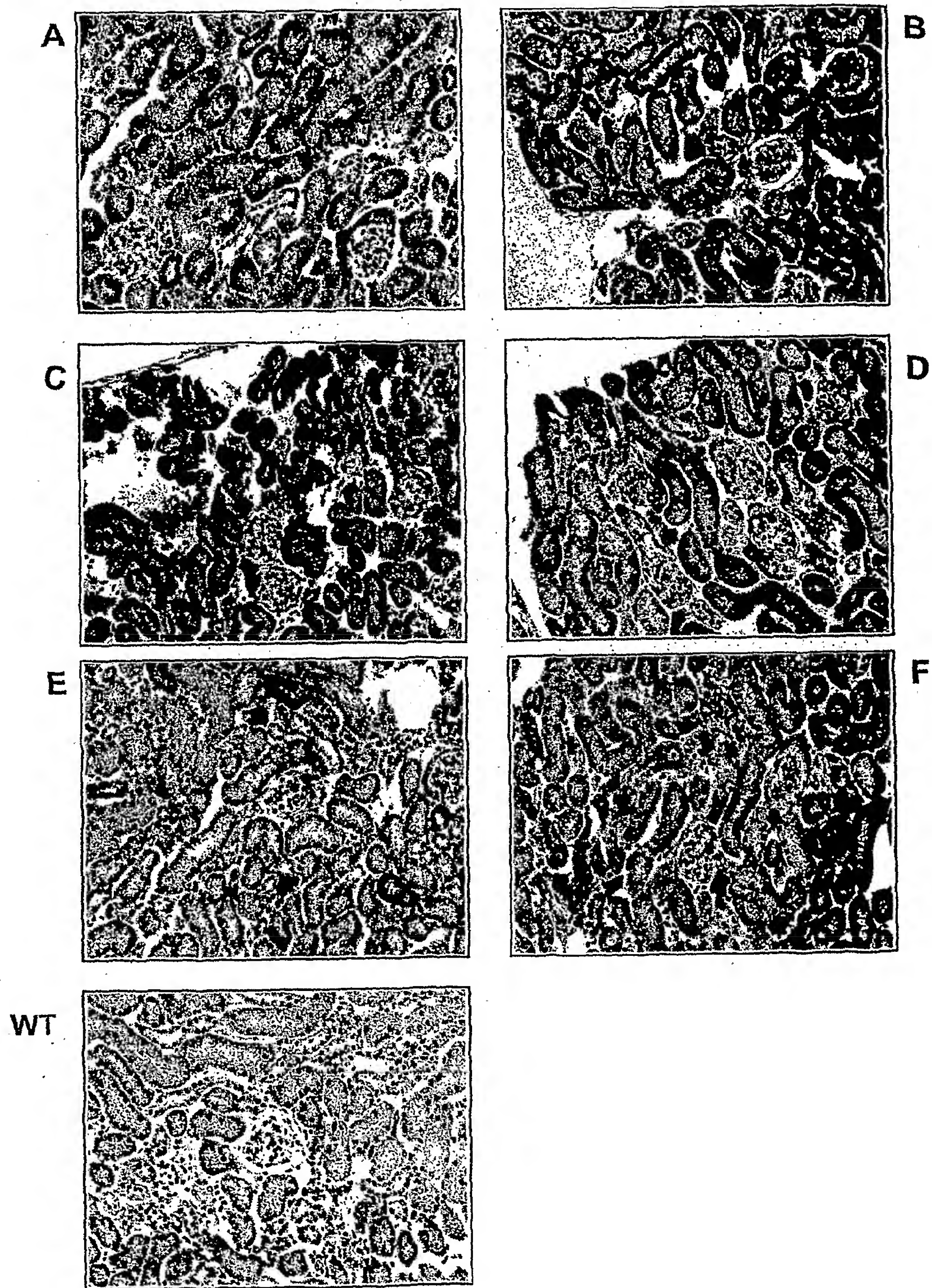


Fig. 18

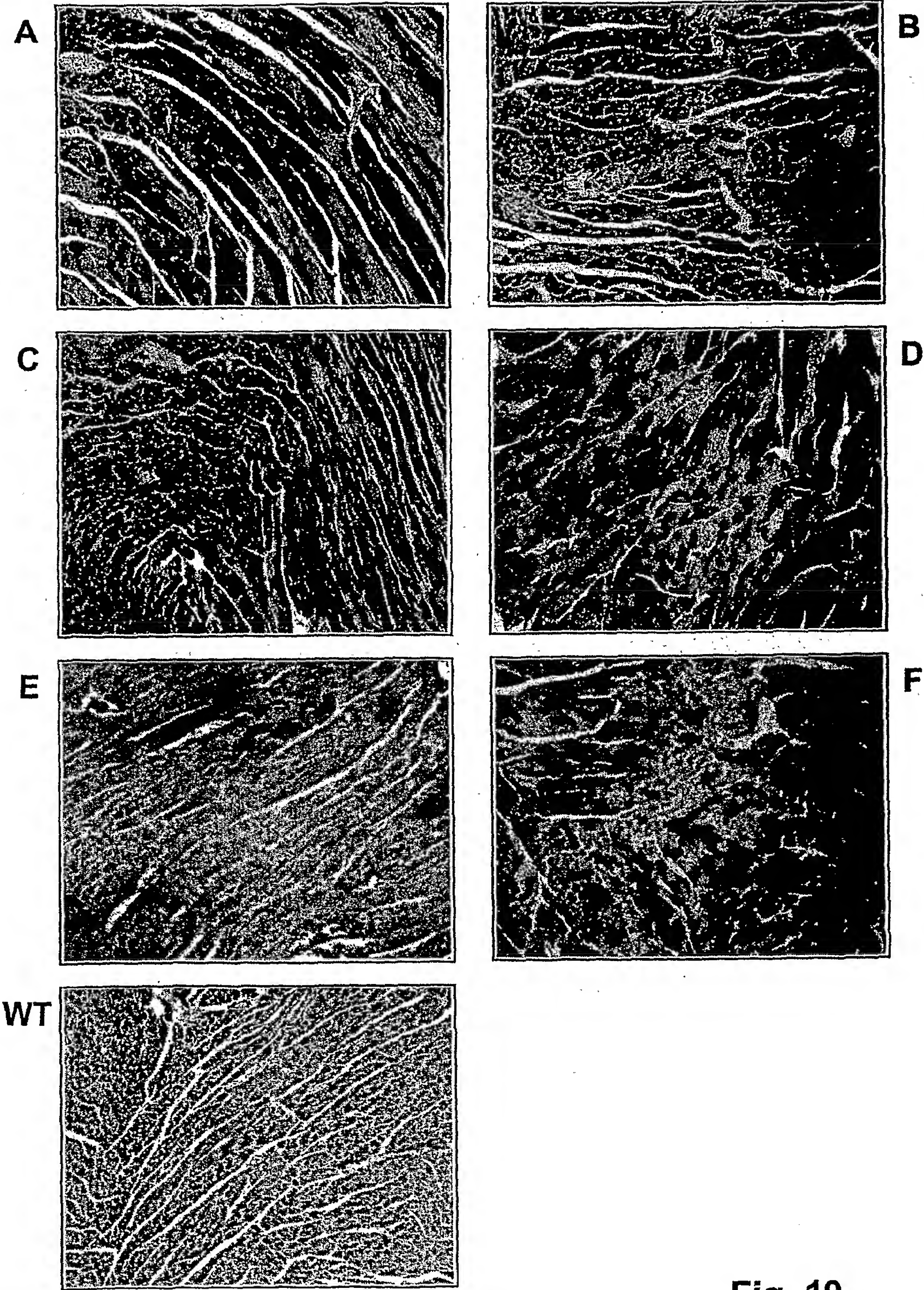


Fig. 19

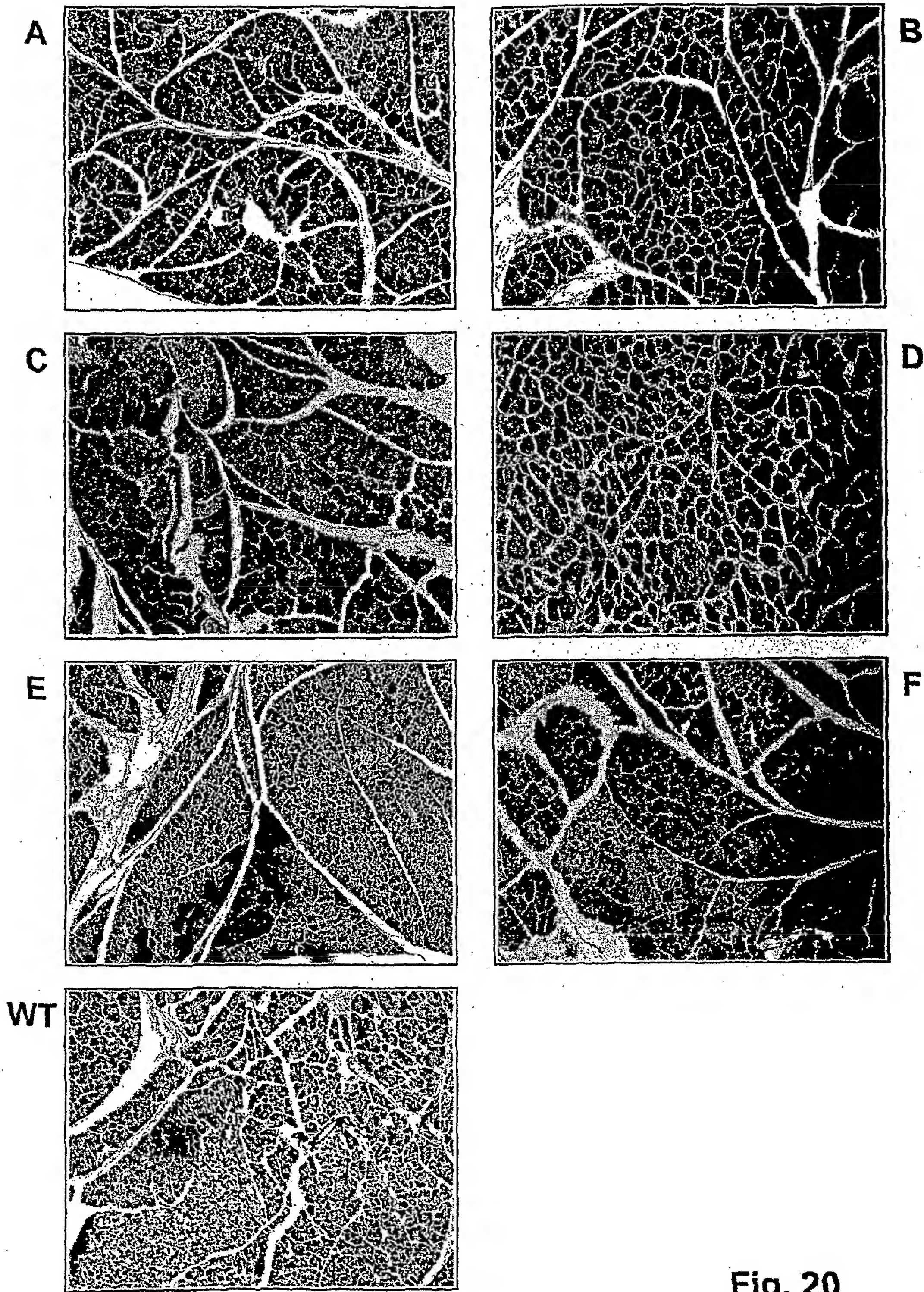


Fig. 20

14/20

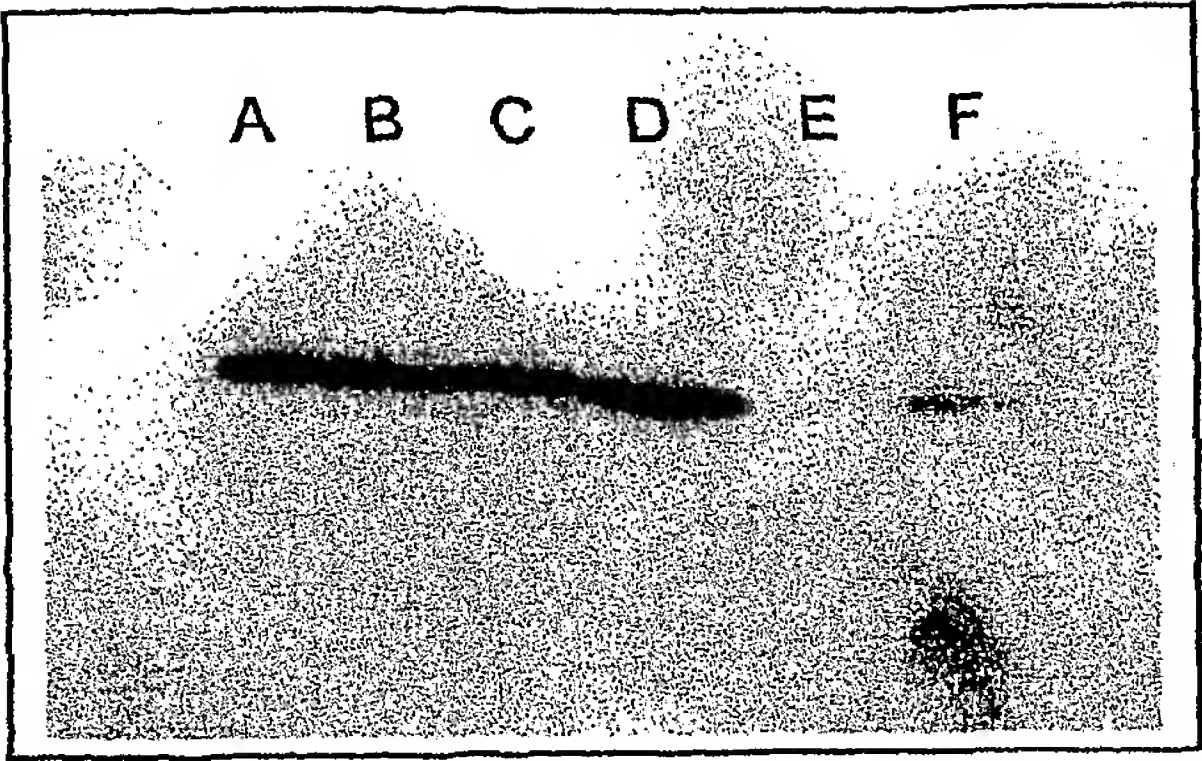


Fig. 21

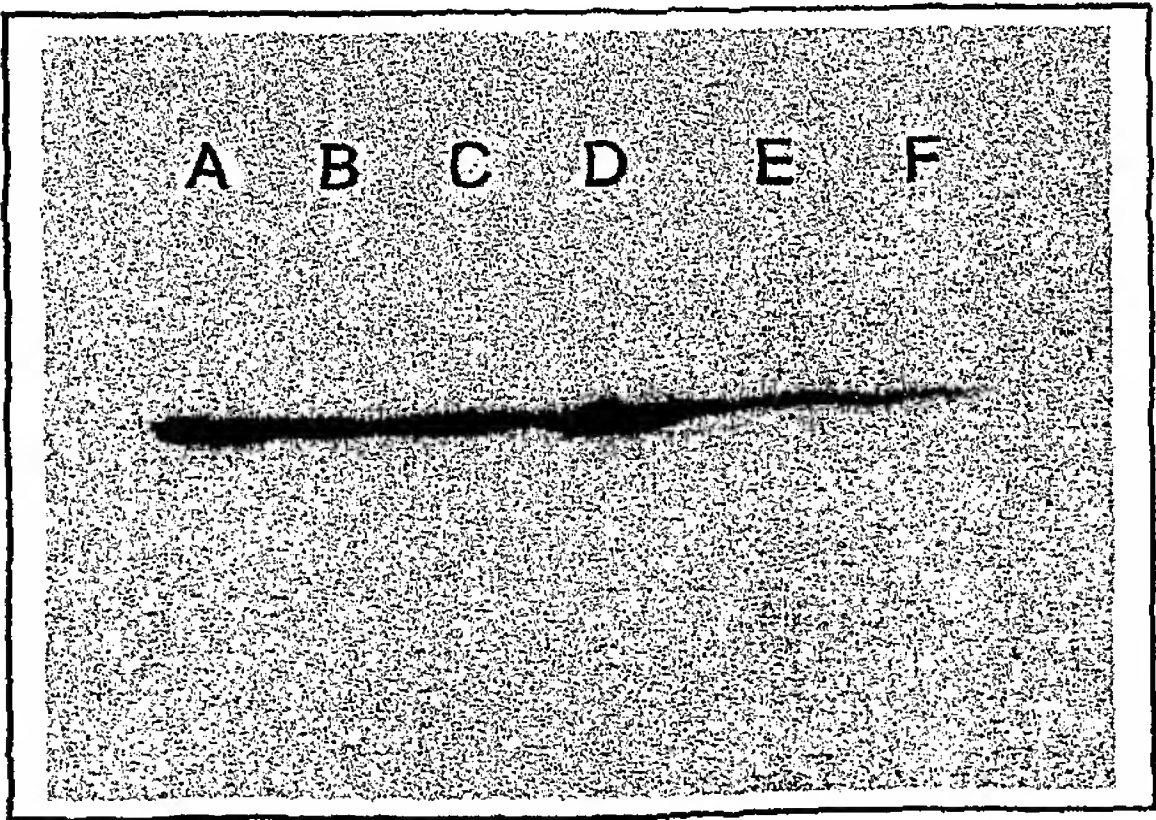


Fig. 22

15/20

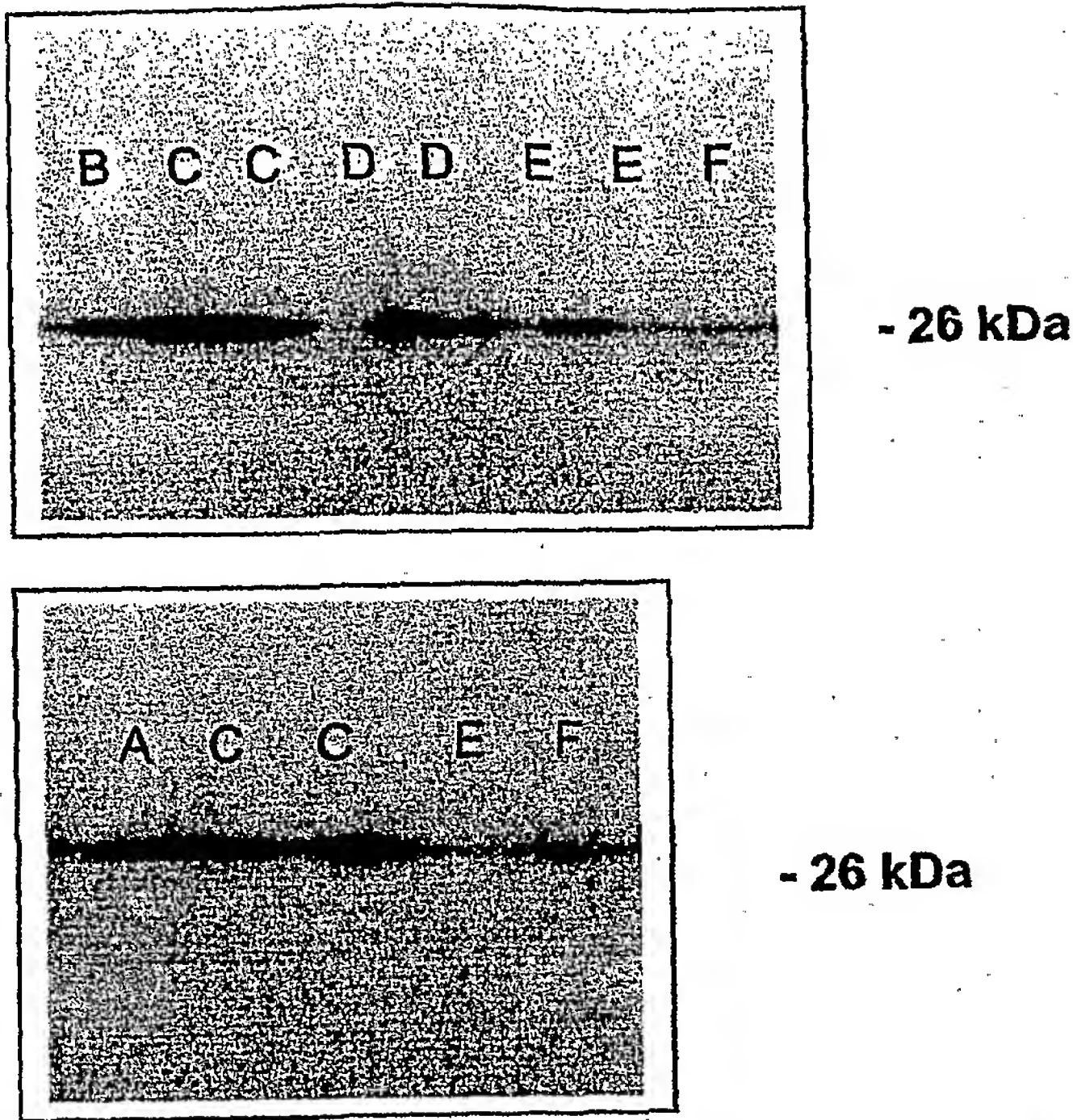


Fig. 23

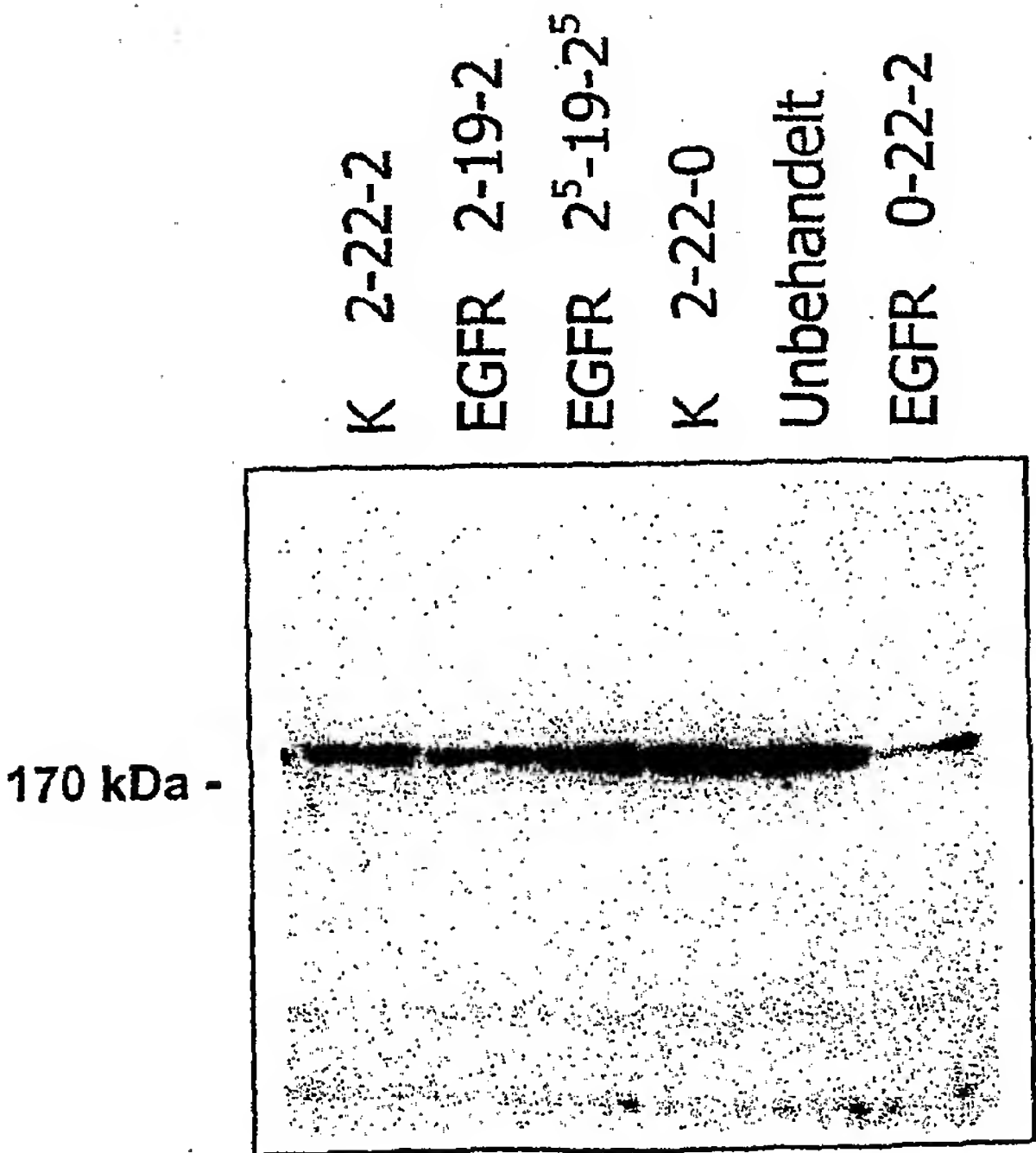


Fig. 24

16/20

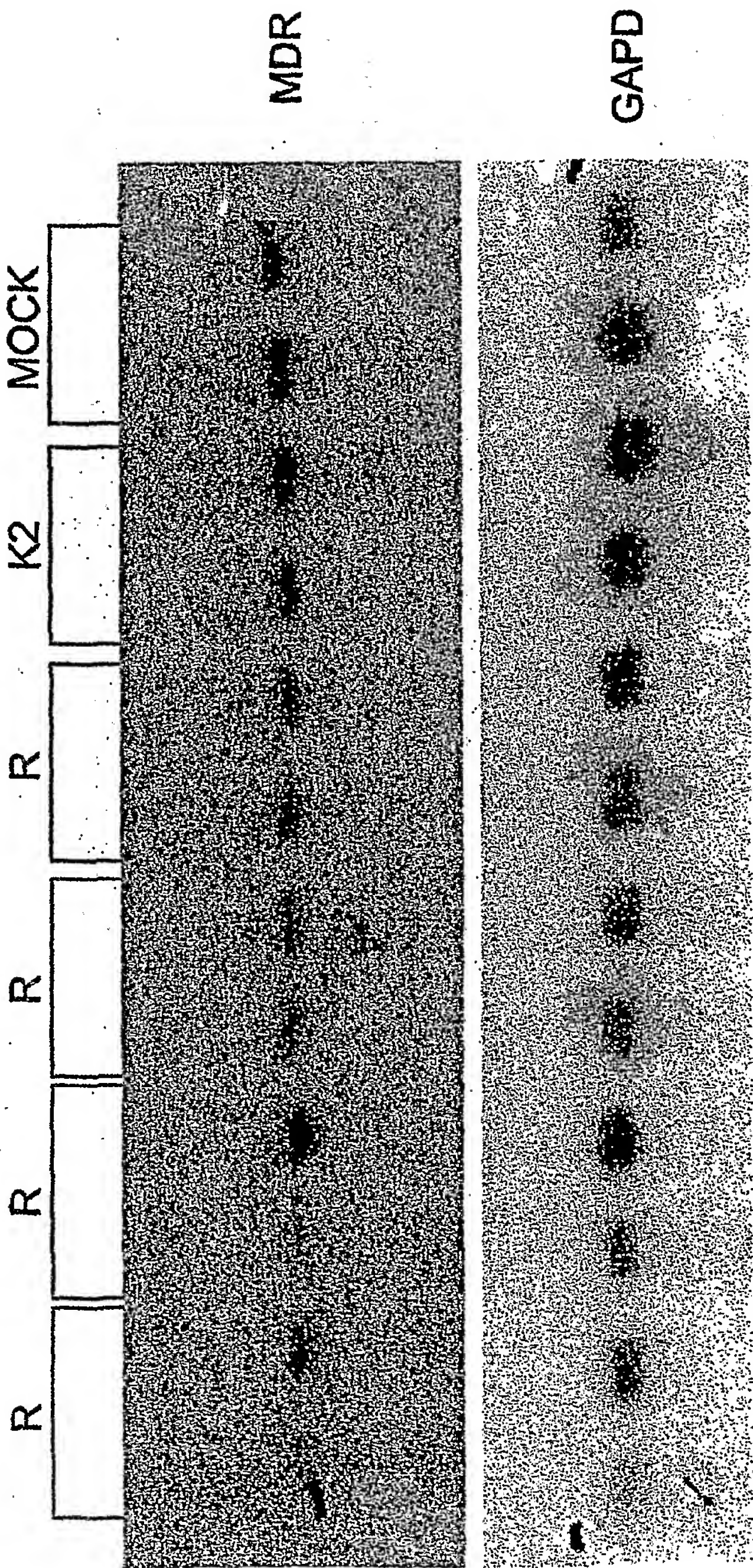


Fig. 25a

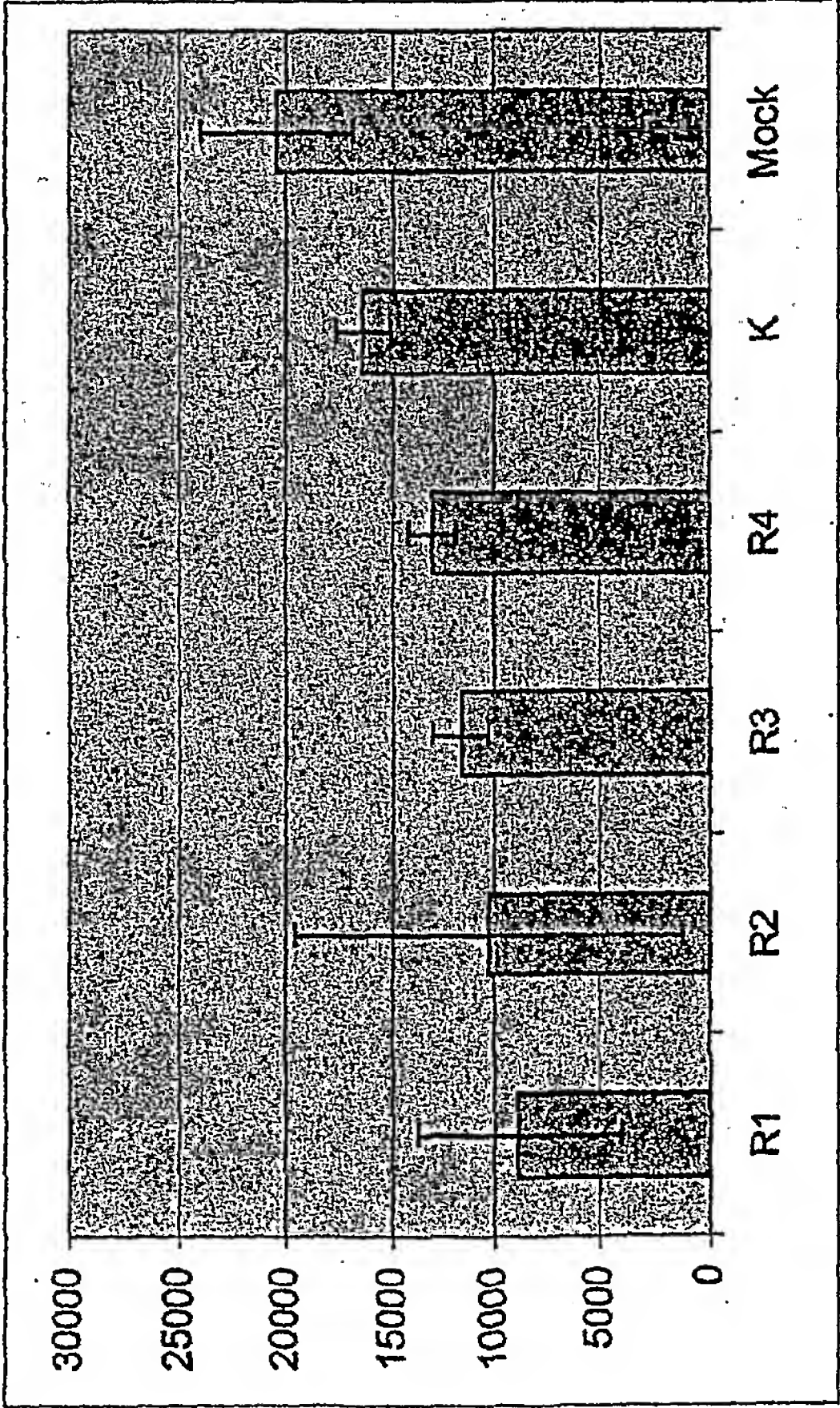


Fig. 25b

18/20

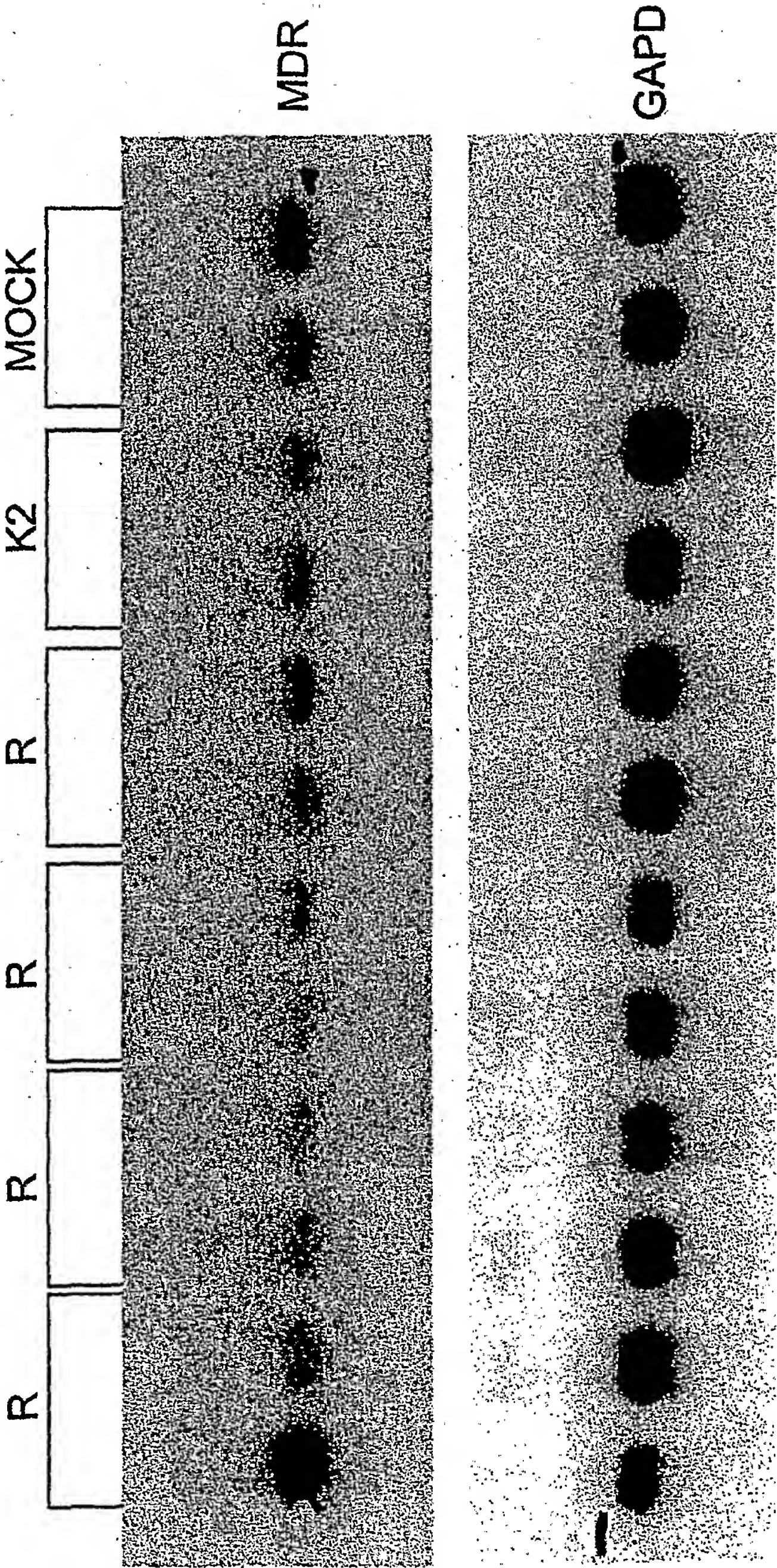


Fig. 26a

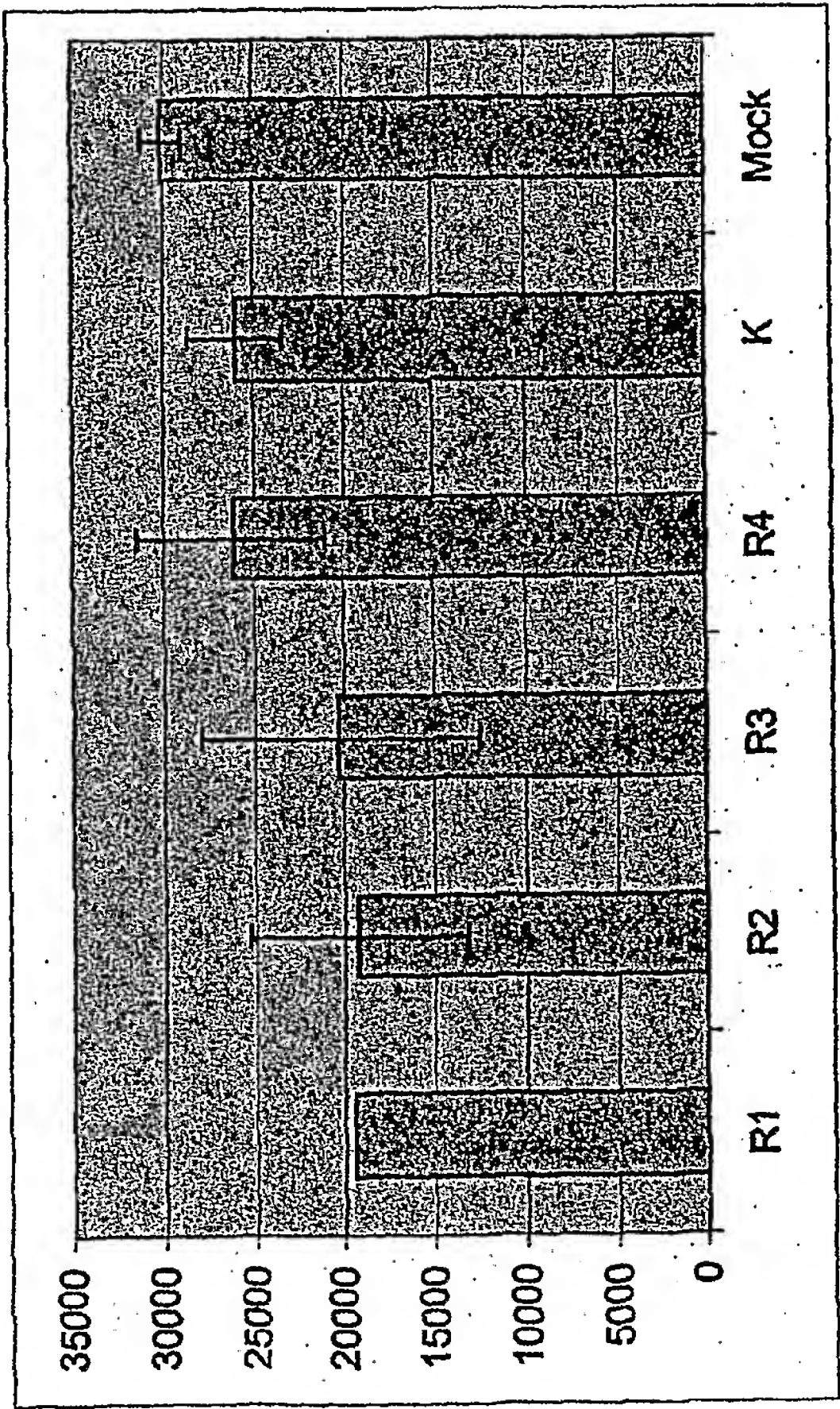


Fig. 26b

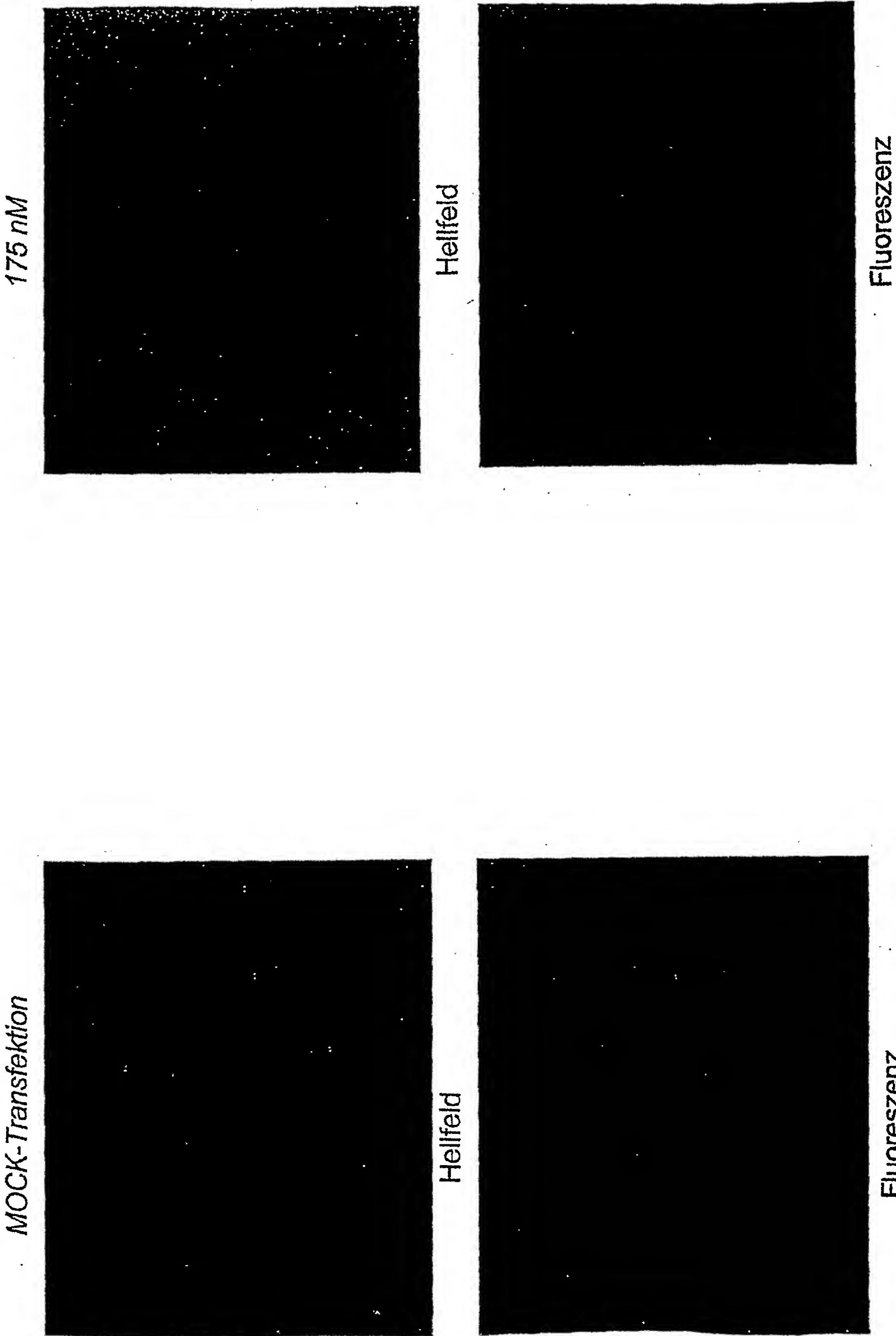


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

```

atggagcggc gctggccccct ggggctaggg ctgggtgctgc tgctctgcgc cccgctgccc 60
ccggggggcgc gcgccaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggactgccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
35 ctctcgctcca attggatcta ccgcggggag gaggtctccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
ttcacctgctc gggactgcaa gagtttccct gggggagccg ggctctctgg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttccaga aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agacctgctg 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgctgctgg 540
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgtctgt ccgggtcttc 600
taccagcgt gtcctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgcctggc 660
cccgctgggt tgggtggaagt ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720
ccctcaggtg caccctgcac gcactgcagc cctgatggcg agtggctggg gcctgtagga 780
cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tggtgcctgc 840
45 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg ccccagcag 900
agcactgctg agtctgaggg ggccaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
cccggggagg gccccagggt ggcatgcaca ggtccccct cggccccccg aaacctgagc 1020
ttctctgcct cagggactca gctctccctg cggtgggaac ccccagcaga tacgggggga 1080
cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgct agggcacagc acaggacggg 1140
50 gggccctgcc agccctgtgg ggtgggcgtg cacttctcgc cgggggcccg ggcgctcacc 1200
acacctgcag tgcattgcaa tggccttgaa ccttatgcca actacacctt taatgtggaa 1260
gccccaaaatg gactgtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactgggtgaa gaaagaaccg 1380
aggcaactag agctgacctg ggcggggtcc cggccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacgggtacc agatgggttct agaaccagg 1500
gtcttgctga cagagctgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtccg aatgctgacc 1560
ccactgggtc ctggcccttt ctcccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcactcttg ggctgctgct tgggtgcagcc 1680
ttgctgcttg ggattctcgt ttcccggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
60 cacgtgaccg cgccaccgat gtggatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggg 1800
acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gagccttgga ctttaccggg aggctgggtc 1860
aattttcctt cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

```


	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gttttagccac	ccgcataatc	tgcattctgga	aggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tggatgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtg	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccaggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgcctgccc	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgcgc	gcaggccggc	gggcccggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgcctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtgg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	agggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcttgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgctccgt	ggggccgctc	accgcgaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgttg	ccggcacctg	tgtggacat	gcggtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctgggtgccc	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgccctggatt	ttttaagtgt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttgagagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggg	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgcacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaag	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtct	gcccagagtct	ggggaatgct	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagtgag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	caaggtgagg	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcatcccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcgcga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtgggtc	tgttcttggt	gctggcagga	gttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcagtc	cccgaggagc	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcgg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgccgggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggctacaca	gagaagcagc	gagtggactt	cctcggcgag	2100
	gccggcatca	tgggccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgtcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagtcc	2220
	cttcggggaga	aggatggcga	gttcagcgtg	ctgcagctgg	tgggcatgct	gcggggcatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacct	ggccaacatg	aactatgtgc	accgtgacct	ggctgcccgc	2340
	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctggtctgc	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcgtg	2400
	ctggaggacg	accccgaggg	cacctacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
10	accgccccgg	aggccatttc	ctaccggaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagcttt	2520
	ggcatttgtca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcggc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaaagccat	caatgatggc	ttccggctcc	ccacacccat	ggactgcccc	2640
	tccgccatct	accagctcat	gatgcagtgc	tggcagcagg	agcgtgcccg	ccgccccaa	2700
	ttcgctgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcatctcgtg	cccctgactc	cctcaagacc	2760
15	ctggctgact	ttgacccccg	cgtgtctatc	cggctcccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacggtgtc	cgagtggctg	gagtcctatca	agatgcagca	gtatacggag	2880
	cactttcatgg	cggccggcta	cactgccatc	gagaaggtgg	tgcagatgac	caacgacgac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgcg	gctgcccggc	caccagaagc	gcctcgcta	cagcctgctg	3000
20	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
	<210>	3					
	<211>	2953					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A3					
	<310>	NM005233					
30	<400>	3					
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgttctcga	cagcttcggg	60
	gaactgattc	cgcagccttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctgggct	ggatctctta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtgg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccaggtg	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agatttatgt	ggagctcaag	300
	ttcactctac	gagactgcaa	tagcattcca	ttgggttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aacctgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttcgaga	gcatcagttt	420
	acaaagattg	acaccattgc	agctgatgaa	agtttcactc	aaatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaacactga	gattagagaa	gtaggtcctg	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgcttgtgtt	gccttgggtg	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcccat	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacggtacc	catggactcc	660
	cagtccctgg	tggagggttag	agggtcttgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagtacaga	aggcgaatgg	cttgtaccca	ttggcaagtg	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagcttgtc	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgctaagtgc	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatgg	900
	tcaatgaact	gcaggtgtga	gaataattac	ttccgggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gcttgtaccc	gacctccatc	ttcaccaaga	aatgttatct	ctaataataa	cgagacctca	1020
	gttatecttg	actggagttg	gcccctggac	acaggaggcc	ggaaagatgt	taccttcaac	1080
50	atcatatgta	aaaaatgtgg	gtggaatata	aaacagtgtg	agccatgcag	cccaaagtgc	1140
	cgcttcctcc	ctcgacagtt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtgac	agaccttctg	1200
	gcacatacta	actacacctt	tgagattgat	gccgttaatg	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgcctg	ggtcagcctc	acaactaatc	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacctccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaacct	1380
55	gaacatccta	atgggatcat	attggactac	gagggtcaaat	actatgaaaa	gcaggaacaa	1440
	gaaacaagtt	ataccattct	gagggcaaga	ggcacaatat	ttaccatcag	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgattt	ccaaatccga	gcccgaacag	ccgctggata	tgggacgaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcca	gactctttct	ccatctctgg	tgaaagtagc	1620
	caagtgggtca	tgatcgccat	ttcagcggca	gtagcaatta	ttctcctcac	tgttgtcatc	1680
60	tatgttttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgaccacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	aggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttccagt	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcatctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtgt	2280
	aagggtttctg	atttcggact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	acccagaagc	tgcttataca	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttcttg	accaaagcaa	tgtggatatc	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	ggtgtatat	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggctttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttccctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaaagcttg	caaaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaagt	gccaccccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaagtgc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacagggtg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtgggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	caccccacag	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tccaaatata	accctaaccc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggctgg	aaccagatcg	gccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaaccctct	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtgctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcatcc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgagggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcatttcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcatacgtga	tctggccgca	cgaacatcc	tggtgaacag	caacttggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggaactgcgc	cagaagcaat	tgccatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcgg	tacccctcc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggaatccaag	ctcccttgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atgggtttttc	aaactcggga	cccttcatgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggaggg	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccacccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaaagtc	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttccctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacatttta	atattgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgctggtc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgagggt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcaaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgccatt	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggaatcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtgaag	cgggtgcagt	gggagcagg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaattgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggaatgaat	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcacccaat	ggagtcacat	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaa	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagt	tatgtttttc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttat	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacct	cattttgggt	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcaccaaacc	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaat	tcgggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagtgtgt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatacatggg	gcagttttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atattttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatacaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgtttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	cctttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
20	<210> 6						
	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymmsar	chbmdrtnn	tdstrctrgrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmga	tggccccccg	cggggccgcg	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccg	cgccacactg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgtc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcttgggtg	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
40	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcgggcgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tcccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cctccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcactctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccata	ggcaaatacg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctgggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
50	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgtgccccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcattgtggg	gcggcaccgc	ccttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtgca	1380
	ggccagcctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggg	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccg	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtgggtgctt	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcgggccg	cagtttctact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaaatca	tgggtctctgg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcgggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccg	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgcctcgagg	gtgtcggtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggagg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccgggcgc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgcttctcgtc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcat	gggccgggtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccttc	atgggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggccca	3180
20	gctgaccagc	accagggggc	cccgccggca	cctctga			3217

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

	atgacagttt	tcctttcctt	tgctttcctc	gctgccattc	tgactcacat	agggtgcagc	60
	aatcagcgc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tccagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaccgga	tttctcttcc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tggtgagacc	cagggtactaa	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagttaggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtcacacaac	780
	cttgtcaatc	tttgactata	agaagggtgtt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggtt	ttaataaaaag	tggaatctac	900
	actatttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaaggaa	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggtg	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttatttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tatagggtgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacgggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtgc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<310> XM001924

10

<300>
<302> Tie1

<400> 8

15	atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgetc	cccatcctct	tcttggttc	tcatgtgggc	60
	gcggcggtgg	acctgacgct	gctggccaac	ctgcggctca	cggaccccc	gcgcttcttc	120
	ctgacttgcg	tgtctgggga	ggccggggcg	gggaggggct	cggacgcctg	gggcccggcc	180
	ctgctgctgg	agaaggacga	ccgtatcgtg	cgcaccccg	ccggggccacc	cctgcgcctg	240
	gocgcgaacg	gttcgcacca	ggtcacgctt	cgcggcttct	ccaagccctc	ggacctcgtg	300
	ggcgtcttct	cctgcgtggg	cgggtgctggg	gcgcggcgca	cgcgcgtcat	ctacgtgcac	360
	aacagccctg	gagcccacct	gcttccagac	aaggtcacac	acactgtgaa	caaaggtgac	420
20	accgctgtac	tttctgcacg	tgtgcacaag	gagaagcaga	cagacgtgat	ctggaagagc	480
	aacggatcct	acttctacac	cctggactgg	catgaagccc	aggatgggcg	gttcctgctg	540
	cagctcccaa	atgtgcagcc	accatcgagc	ggcatctaca	gtgccactta	cctggaagcc	600
	agccccctgg	gcagcgcctt	ctttcggctc	atcgtgcggg	gttgtggggc	tgggcgctgg	660
	gggccaggct	gtaccaagga	gtgccaggt	tgcctacatg	gaggtgtctg	ccacgaccat	720
25	gacggcgaat	gtgtatgcc	ccctggcttc	actggcacc	gctgtgaaca	ggcctgcaga	780
	gagggccgtt	ttgggcagag	ctgccaggag	cagtgccag	gcatacagg	ctgccggggc	840
	ctcaccttct	gcctcccaga	cccctatggc	tgctcttggt	gatctggctg	gagaggaagc	900
	cagtgccaa	aagcttgtgc	ccctggctcat	tttggggctg	attgccgact	ccagtgccag	960
	tgtcagaatg	gtggcacttg	tgaccggttc	agtggttgtg	tctgcccctc	tgggtggcat	1020
30	ggagtgcact	gtgagaagtc	agaccggatc	ccccagatcc	tcaacatggc	ctcagaactg	1080
	gagttcaact	tagagacgat	gccccggatc	aactgtgcag	ctgcaggga	ccccctcccc	1140
	gtgcggggca	gcatagagct	acgcaagcca	gacggcactg	tgctcctgtc	caccaaggcc	1200
	attgtggagc	cagagaagac	cacagctgag	ttcgagggtg	cccgttgggt	tcttgccggc	1260
	agtgggttct	gggagtgcg	tgtgtccaca	tctggcgggc	aagacagccg	gcgcttcaag	1320
35	gtcaatgtga	aagtgcccc	cgtgcccctg	gctgcacctc	ggctcctgac	caagcagagc	1380
	cgccagcttg	tggctctccc	gctgggtctg	ttctctgggg	atggacccat	ctccactgtc	1440
	cgcctgcact	accggcccca	ggacagtacc	atggactggg	cgaccattgt	ggtggacccc	1500
	agtgagaacg	tgacgttaat	gaacctgagg	ccaaagacag	gatacagtgt	tcgtgtgcag	1560
	ctgagccggc	caggggaagg	aggagagggg	gcctgggggg	ctcccaccct	catgaccaca	1620
40	gactgtcctg	agcctttgtt	gcagccgtgg	ttggaggggt	ggcatgtgga	aggcactgac	1680
	cggctgctgag	tgagctgggt	cttgcccttg	gtgcccgggg	cactgggtggg	cgacggtttc	1740
	ctgctgcgcc	tgtgggacgg	gacacggggg	caggagcggc	gggagaacgt	ctcatcccc	1800
	caggcccgca	ctgccctcct	gacgggactc	acgcctggca	cccactacca	gctggatgtg	1860
	cagctctacc	actgcaccct	cctggggccg	gcctcgcccc	ctgcacacgt	gcttctgccc	1920
45	cccagtgggc	ctccagcccc	ccgacacctc	cacgcccagg	ccctctcaga	ctccgagatc	1980
	cagctgacat	ggaagcacc	ggaggctctg	cctggggcaa	tatccaagta	cgttgtggag	2040
	gtgcagggtg	ctgggggtgc	aggagaccca	ctgtggatag	acgtggacag	gcctgaggag	2100
	acaagcacca	tcacccgtgg	cctcaacgcc	agcacgcgct	acctcttccg	catgcggggc	2160
	agcattcagg	ggctcgggga	ctggagcaac	acagtagaag	agtcacacct	gggcaacggg	2220
50	ctgcaggctg	agggcccagt	ccaagagagc	cgggcagctg	aagagggcct	ggatcagcag	2280
	ctgatecctg	cgggtgggtgg	ctccgtgtct	gccacctgcc	tcaccatcct	ggctgccctt	2340
	ttaaccctgg	tgtgcatccg	cagaagctgc	ctgcatcgga	gacgcacctt	cacctaccag	2400
	tcaggctcgg	gcgaggagac	catcctgcag	ttcagctcag	ggaccttgac	acttaccggg	2460
	cggccaaaac	tgcagcccga	gcccctgagc	taccagtgct	tagagtggga	ggacatcacc	2520
55	tttgaggacc	tcacggggga	ggggaacttc	ggccagggtc	tccggggccat	gatcaagaag	2580
	gacgggctga	agatgaacgc	agccatcaaa	atgctgaaag	agtatgcctc	tgaaaatgac	2640
	catcgtgact	ttgcggggaga	actggaagtt	ctgtgcaaat	tggggcatca	ccccaacatc	2700
	atcaacctcc	tgggggctg	taagaaccga	ggttacttgt	atatcgctat	tgaatatgcc	2760
	ccctacggga	acctgctaga	ttttctgcgg	aaaagccggg	tcctagagac	tgacccagct	2820
60	tttgctcgag	agcatgggac	agcctctacc	cttagctccc	ggcagctgct	gcgtttcgcc	2880
	agtgatgcgg	ccaatggcat	gcagtacctg	agtgagaagc	agttcatcca	cagggacctg	2940
	gctgcccggg	atgtgctggg	cggagagaac	ctggcctcca	agattgcaga	cttcggcctt	3000

5 tctcgggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtccttctttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggccgcatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60
 gaagggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 25 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaacctgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggattt gattaaagaa gaagatgcag tgatttataa aaatggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcattgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccaggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat ggggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgccc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctggttttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaatga ccctgggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaaccat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tcctccccc tgactcagga 1260
 gtttggtgtc gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccggttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggaactc ctctccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtcc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggacc ttagtacat tcttcctcct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactgggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaagt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctgagggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcattttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 ctccttcact tcgctgccga cgtggcccgg ggcattggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375
 15

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10

30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctcctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtcctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 35 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacagggtc gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa ctcccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctcag agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctgggtgca gccacacgat 900
 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 45 tcccttgctt tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgataacctg aacaacggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaagatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgagtthg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaagggag tcctctgctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtcca atgcacggag 1860
 60 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagcacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgttttcta caaaaccggc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctcttggtta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcggtg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctcttgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggg ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aaccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagagg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattccac ttgctggtgt ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggg attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgac tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatatgcc ttgtgggcct ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cagcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgta agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggccttttc cgcgcgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgcgcgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgcgcag 120
tactctggcc ccgaggggaag ttacttcggc ttccgcctgg atttcttcgt gccagcgcg 180
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctcttct cccgcctggg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggg ttggagcatc tgtgaggctc aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgacct caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggtg atggcataga tgactttgtt tcaggagtcc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg atttctctga gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaa 1080
ctgaatggat ttgaggctct tgcacgggtt ggcagtgcc a tagctcctt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaagatca acaggcttga acgcagtccc atctcaaact 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctgggtc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcttacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggttg ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtggt tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctgggtc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagctct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct taaaaatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaca actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640
ggtagagcgg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgcctt aagattgtct gccagtttg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttccctata agaattctcc aattgaggat atcaccaact ccacattggg taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtgggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30
 <400> 14
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctggctccc tacttgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc ccatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccacag ctatcaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacgggtccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagagggt gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
 ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgctgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct gccagacccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctggtcattg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcccgggc cccggccgctc cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggctttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcggggcgg ccggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcattctt gcccatcttg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25
30 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacctatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgagggttg aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgtcg cccacgcct ctcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccg cgcagcgccc gctgctccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcccgc cgcgccaaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcccgtg 240
60 ccgcccggcg agcgcattga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgcccagc cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggcgcg tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787

15

<400> 18
atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtggggccccg gggcgggacc ggggccccgga 240
ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcaactccg gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccagt tcaccatggg cccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgccc aa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctctcatga cgttcttggc ctccctag 717

30

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40

<400> 19
atgcggctgc tgccctctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccctctctg 60
cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggttgctt 120
cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
gcccatactg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
ctgtga 606

55

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60

<300>
<302> ephrin-A5
<310> NM001962

<400> 20
 atgtttgcacg tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccccg gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
 5 tttctgccctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaagggtt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatatct ctacatctcc 420
 tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccgc 600
 ggcgagaacg cggcacaac accaaggata ccagccgccc ttttggcaat cctactgttc 660
 ctccctggcga tgcttttgac attatag 687

15
 <210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgtcc 120
 ggggtgggaag aagtcagtgg ctacgatgaa aacctgaaca ccatccgcac ctaccagggtg 180
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
 ggggcccacg gcatctacac agagatgcgc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccccc acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 30 gaagtcagga gctttggggc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
 gctcgggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacgggggatg gggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
 tgcacctgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgact 960
 agcgtcccat cagggtccccg caatgtttat tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacagggtgg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
 40 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggcctgac ggagtgcgcg gtctccatca gcagcctgtg ggcccacacc 1200
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc cttcccccca 1260
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcate acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacagggtgcg tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620
 ctgattgctg gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
 50 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctcccagggg atgaagatct acattgaccc cttcacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcggagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggcg tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtg ctccggagaag 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggccc agttcgacca tcctaacatc 2040
 attcgcctgg aggggtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggta tgctcagggg catcgcctgct ggcattgaagt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcacgggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggg gtgcaagggtg 2280
 60 tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tccttggggg ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

```

5  ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
   taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
   tggcagaagg accggaacag ccggcccccgg ttgcgggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
   atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
   cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
   agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttcctca ctgctggctt cacctccctc 2820
   cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatac cttggcaggc 2880
   catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
   acggcaatgg catga 2955
10
   <210> 22
   <211> 3168
   <212> DNA
15  <213> Homo sapiens

   <400> 22
   atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
   gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
20  tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
   gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
   cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
   cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
   gactcggcca ccaagacctt cccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
25  attgcagccg acgagagctt ctcccagggt gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
   accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
   tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcata 600
   atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgtctggtg 660
   gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcy gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
30  tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
   gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
   caaggggatg aggcctgtac ccaactgtcc atcaacagcc ggaccacttc tgaagggggc 900
   accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccccct ggacatgccc 960
   tgcacaacca tccccctcgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
35  atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
   atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
   tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
   cacacccagt acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
   tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
40  atcatgcata aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
   cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
   tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
   ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
   ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
45  ttgccactca tcatcggctc ctccggcgct ggccctggct tctcatttgc tgtggttgtc 1680
   atcgccatcg tgtgtaacag acggggggtt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
   ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
   acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
   gtcaaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
50  aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
   gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggcccagt cgaccatccc 2040
   aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
   ttcattggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
   atccagctgg tgggcatgct tcgggggcata gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
55  aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc 2280
   aagggtgtcg actttgggct ctccagcttt cttagaggag atacctcaga cccacacctc 2340
   accagtgcct tgggcggaaa gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400
   cggaagtcca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
   tcctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
60  caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
   gactgtttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640
   gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgcccccttc ctctggcatc 2700

```

5 aacctgccgc tgctggaccg cacgatcccc gactacacca gctttaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtag aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcctttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcactttg 2880
 gctggccacc agaaaaaaat cctgaacagt atccagggtga tgcgggcgca gatgaaccag 2940
 attcagtctg tggaggggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3000
 cgggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaag 3060
 ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatatTTTTT 3120
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg ggggataa 3168

10 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23

20 atggccagag cccgcccgcg gccgcccgcg tcgcccgcgc cggggcttct gccgctgctc 60
 cctccgctgc tgctgctgcc gctgctgctg ctgcccgcgc gctgccgggc gctggaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtaacatct gagttggcgt ggacatctca tccagaaagt 180
 ggggtgggaag aggtgagtgg ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccagggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cgggggttcat ctggcgggcg 300
 gatgtgcagc ggggtctacgt ggagctcaag ttactgtgct gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctcttct actacgaggc tgacagcgat 420
 gtggcctcag cctcctcccc cttctggatg gagaacctct acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcaccogatg agagcttctc gcggctggat gccggcctg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttggggccac tttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgctgcatg 600
 tcgctcatct ccgtgcgcgc cttctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc aggcttcgca 660
 ctcttccccg agacctcac tggggcggag ccacctcgc tggtcattgc tcctggcacc 720
 tgcattcccta acgccgtgga ggtgtcggtg ccactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 30 gagtggatgg tgctgtggg tgctgtcacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaag 840
 gagtcccagt gccgcccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agagggggccc 900
 tgcttcccat gtccccccaa cagccgtacc acctcccag ccgccagcat ctgcacctgc 960
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgcggaca gtgcctgtac caccgtgcca 1020
 tctccacccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgacctc cgagtggagt 1080
 35 gagccccggg acctgggtgt ccgggatgac ctctgttaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgctca cgctgtgatg acaacgtgga gtttgtgcct 1200
 cggcagctgg gcctgtcgga gccccgggtc cacaccagcc atctgctggc ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggc ggtcaacggg gtctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 tatgcggccg tgaatatcac cacaaccag gctgccccgt ctgaagtgcc cactactcgc 1380
 40 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatcctggg cacccccaga gcggcccaac 1440
 ggagtcattc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat cgctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggtcc gtgcccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgccc tgccgagttt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tccccctatc 1680
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtgggtggctg tcgtggtcat cgctatcgtc 1740
 tgcttcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtag 1800
 attgctcctg gaatgaagg tttatattgac ccttttacct acgaggacct taatgaggct 1860
 gtctgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tcctgcgtca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 gctgggggaat ttgggggaagt gtgccgtggg cgactgaaac agcctggccg ccgagagggtg 1980
 50 tttgtggcca tcaagacgct gaagggtggg tacaccgaga ggcagcggcg ggacttccta 2040
 agcgaggcct ccatcatggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcggtg 2100
 gtcacaaaaa gtcggccagt tatgatcctc actgagttca tggaaaactg cgccctggac 2160
 tccttctctc ggctcaacga tgggcagttc acggctatcc agctgggtggg catgttgctg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gagatgaact atgtgcaccg cgacctggct 2280
 55 gctcgcaaca tccttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaag tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcttctctg aggatgacct ctccgatact acctacacca gtccctggg cggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgctagttag 2460
 gtctggagct acggaattgt catgtgggag gtcatgagct atggagagcg accctactgg 2520
 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccaccc 2580
 60 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgctggact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctgaggccca aattctccca gattgtcaat acctgggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgccag cgctcagtct ggcattgtac agccctcct ggaccgcacg 2760

	gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cggtacaagg	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattctt	ttgacctggg	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatccctg	2940
5	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgctgtgca	ggtctga	2997
	<210> 24						
	<211> 2964						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<400> 24						
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcgttggccg	cagctttgga	agagaccctg	60
	ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
15	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacagggtt	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tccacgtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagt	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcacctgt	tctactatga	gagcgatg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
20	gtggccgcgg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaaggatgaat	480
	gtcaagacgc	tgctgtctggg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttcaggac	540
	caggggtgct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagt	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctgggtgt	gcccgtggcc	660
	ggtagctg	tggtggatgc	cgcccccgcc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
25	gaggatggcc	agtgggcoga	acagccggct	acgggctgca	gctgtgctcc	ggggttcgag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgcccgag	gcaccttcaa	gccccgtgca	840
	ggagaagggt	cctgccagcc	atgccagacc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
	gtctgccagt	gcccgcgtcg	ggacttccgg	gcacgcacag	acccccgggg	tgaccctgc	960
	accacccctc	cttcgggtcc	gcccagcgtg	gtttcccggc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
30	ctggaatgga	gtgccccct	ggagtctggg	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tgccgggagt	gcccagccgg	aggctcctgt	gcgccctg	ggggagacct	gacttttgac	1140
	cccggccccc	gggacctggg	ggagccctgg	gtgggtgggtc	gagggctacg	tccggacttc	1200
	acctatacct	ttgagggtcac	tgcatgtaac	gggggtatcct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
	ccattttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagagggtac	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
35	cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
	agtggggcgt	ggctggacta	cgagggtcaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcggg	tcctgaagac	gtcagaaaac	cgggcagagc	tgccgggggct	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tggtgcaggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	gccagaccca	actggatgag	agcaggggct	ggcgggagca	gctggccctg	1620
40	attgcgggca	cggcagtcgt	gggtgtgggtc	ctgggtcctgg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggctctac	atcgaccctt	tcacttatga	agacccta	1800
	gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagagggtg	1860
	attgggtgag	gtgagtttgg	cgagggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	agggaagaag	1920
45	gagagctgtg	tggcaatcaa	gacctgaag	ggtggctaca	cggagcggca	gcggcgtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catggggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtgggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
	ctggactcct	tcctgcggct	aaacgacgga	cagttcacag	tcattccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcgggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
50	ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
	aagattccca	tccgatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttcggcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggagggtga	tgctatttgg	ggagaggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
55	ccgccccag	actgtcccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaagac	2580
	cggaatgccc	ggccccgctt	cccccagggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccggaac	2640
	cccgccagcc	tcaaaatcgt	ggccccgggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtggg	agtggcttcg	ggccatcaaa	2760
	atgggaagat	acgaagccc	tttcgcagcc	gctggctttg	gtccttccga	gctgggtcagc	2820
60	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttggcca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggc cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgccctgtagc acagttctcg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 20 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccttg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcctc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta cctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
 30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gagcccggcg 1020
 aacatctact acaagggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggtttttatgc 60
 agaactgcga ttcccaaata gatagtttta gagcctatct attggaattc ctggaactcc 120
 aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccc aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctgggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 tcttttgagg gcctggataa ccaggagggg ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 50 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaatc cagggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacatc cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc aactggcca caccacagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaagggtc ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5  atgggggcccc cccattcttg gccgggggggc gtgogagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
   aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgcccc ggcccgggc tccctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtg tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10  agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaagggtg ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga aggccccctg 660
15  cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggccc aa gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggctcctg ctcccttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgcccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20  cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35  atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgcgcg tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgt cgtgccctgg 180
   gacgcacggc cgcccccgcc cgccccctcc ttccgccaag tgctctgcct gaaggagctg 240
   gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcca agaactgtct ggccttcggc 300
   ttgcgcgctg tggacggggc ccgcgggggg ccccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40  agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctgggt cacctgctgg cagctgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggcccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45  gcgaggaggc gcgggggag tgccagccga agtctgcgt tgcceaagag gccaggcgt 720
   ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccacccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtgggtttc tgtgtgggtg cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttggaggg tgcgtctctt ggcacgcgcc actcccacc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgcct 960
50  tgtecccccg tgtacgccga gaccaagcac ttcccttact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttcctact cagctctctg aggcccagcc tgactggcg tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgcctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg ccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55  ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctgggtg cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgccgctt cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
   gccaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtg 1560
60  cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tctgcaactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtcttcc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

	tggagcaagt	tgcaaagcat	tggaatcaga	cagcacttga	agaggggtgca	gctgcgggag	1800
	ctgtcgggaag	cagaggtcag	gcagcatcgg	gaagccaggc	ccgccctgct	gacgtccaga	1860
	ctccgcttca	tccccaagcc	tgacgggctg	cggccgattg	tgaacatgga	ctacgtcgtg	1920
	ggagccagaa	cgttccgcag	agaaaagagg	gccgagcgtc	tcacctcgag	ggtgaaggca	1980
5	ctgttcagcg	tgctcaacta	cgagcgggcg	cggcgccccg	gcctcctggg	cgcctctgtg	2040
	ctggggcctgg	acgatatcca	cagggcctgg	cgcaccttcg	tgctgcgtgt	gcgggcccag	2100
	gacccgccgc	ctgagctgta	ctttgtcaag	gtggatgtga	cgggcgcgta	cgacaccatc	2160
	ccccaggaca	ggctcacgga	ggtcatcgcc	agcatcatca	aaccccagaa	cacgtactgc	2220
	gtgcgtcggg	atgccgtggg	ccagaaggcc	gcccattggg	acgtccgcaa	ggccttcaag	2280
10	agccacgtct	ctaccttgac	agacctccag	ccgtacatgc	gacagttcgt	ggctcacctg	2340
	caggagacca	gcccgtgag	ggatgccgtc	gtcatcgagc	agagctcctc	cctgaatgag	2400
	gccagcagtg	gcctcttcga	cgtcttccta	cgttctatgt	gccaccacgc	cgtgcgcata	2460
	aggggcaagt	cctacgtcca	gtgccagggg	atcccgcagg	gctccatcct	ctccacgctg	2520
	ctctgcagcc	tgtgctacgg	cgacatggag	aacaagctgt	ttgcggggat	tcggcgggac	2580
15	gggctgctcc	tgcgtttggt	ggatgatttc	ttgttggtga	cacctcacct	cacccacgcg	2640
	aaaaccttcc	tcaggaccct	ggtccgaggt	gtccctgagt	atggctgcgt	ggtgaacttg	2700
	cggaagacag	tgggtgaactt	ccctgtagaa	gacgaggccc	tgggtggcac	ggcttttgtt	2760
	cagatgcccg	cccacggcct	attcccctgg	tgccggcctgc	tgctggatac	ccggaccctg	2820
	gaggtgcaga	gcgactactc	cagctatgcc	cggacctcca	tcagagccag	tctcaccttc	2880
20	aaccgcggt	tcaaggctgg	gaggaacatg	cgtcgcaaac	tctttggggg	cttgcggctg	2940
	aagtgtcaca	gcctgtttct	ggatttgcag	gtgaacagcc	tccagacggg	gtgcaccaac	3000
	atctacaaga	tcctcctgct	gcaggcgtac	aggtttcacg	catgtgtgct	gcagctccca	3060
	tttcatcagc	aagtgttgaa	gaacccca	tttttcctgc	gcgtcatctc	tgacacggcc	3120
	tcctctgct	actccatcct	gaaagccaag	aacgcaggga	tgctcgtggg	ggccaagggc	3180
25	gccgccggcc	ctctgcccct	cgaggccgtg	cagtggctgt	gccaccaagc	attcctgctc	3240
	aagctgactc	gacaccgtgt	cacctacgtg	ccactcctgg	ggtcactcag	gacagcccag	3300
	acgcagctga	gtcggaagct	cccggggacg	acgctgactg	ccctggaggc	cgcagccaac	3360
	ccggcactgc	cctcagactt	caagaccatc	ctggactga			3399
30							
	<210> 29						
	<211> 567						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35							
	<300>						
	<302> K-ras						
	<310> M54968						
40							
	<400> 29						
	atgactgaat	ataaacttgt	ggtagttgga	gcttgtggcg	taggcaagag	tgcccttgacg	60
	atacagctaa	ttcagaatca	ttttgtggac	gaatatgatc	caacaataga	ggattcctac	120
	aggaagcaag	tagtaattga	tggagaaacc	tgtctcttgg	atattctcga	cacagcaggt	180
	caagaggagt	acagtgcatt	gagggaccag	tacatgagga	ctgggggagg	ctttctttgt	240
45	gtatttgcca	taaataatac	taaatcattt	gaagatattc	accattatag	agaacaaatt	300
	aaaagagtta	aggactctga	agatgtacct	atggtcctag	taggaaataa	atgtgatttg	360
	ccttctagaa	cagtagacac	aaaacaggct	caggacttag	caagaagtta	tggaattcct	420
	tttattgaaa	catcagcaaa	gacaagacag	ggtgttgatg	atgccttcta	tacattagtt	480
	cgagaaattc	gaaaacataa	agaaaagatg	agcaaagatg	gtaaaaagaa	gaaaaagaag	540
50	tcaaagacaa	agtgtgtaat	tatgtaa				567
	<210> 30						
	<211> 3840						
55	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> mdr-1						
60	<310> AF016535						
	<400> 30						

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtgggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	at ttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtgga	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	at ttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctggggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcattcttat	gctctggcct	tctgggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaag	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	ggggatgggc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtgggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tgcctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgcctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtgggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcaggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggctcgacc	1740
30	accatttgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggtttc	1800
	gatgatggag	tcatttgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggtgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttcactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttctttttat	tacattttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttcttttgact	caggagcaga	agtttgaaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggttg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtttagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgttttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtacttg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctcttg	tgccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggtatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttggtc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaag gcactctatctt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggatgaaga agggcgcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatgg 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccg aaaaccaaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcca catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaata ga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tcctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagctgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtctc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcgtt cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

10 <400> 33
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacggt ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctccctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccactcttgt ggcgggagtg 540
 20 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 35 gagtgtctca agcgcacggt ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctccctcaagc ctccctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgcccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtgggc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

55 <400> 35
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggggatg attgccgcg tggacacaga ctccccccga 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcacc cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

 15 <400> 36
 atggacgggt ccgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatacg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtcttttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 25 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 30 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

 35 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctcttg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgcctt ccggcgcacc 180
 ttctctgatc tggcggctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtcttttggg ctgcaactgt tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatacagt aggacagtgc tgacggggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45
 50 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 55 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 60 <400> 38
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcata ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttcttg atgctgggtga tttggatatt 240
 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

5   catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
    caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
    actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
    tatgatacca acagtaacca acctcagtgt gggтатаaga aaccacctat gacctgcttg 660
    gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
    actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
    gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttagggcgct caatttatga atattatcat 840
    gctttggact ctgatcatct gaccaaactt catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
    accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10  gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
    gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
    cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
    gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
    gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15  gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
    gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
    ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
    aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
    ccttccgatg gaagcactag acaaagtcca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20  ttttatgttg atagtatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
    gctgaagaca cagaagcaaa gaaccatttt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
    atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttcctt cgatcagttg 1740
    tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtccctcaaag cacagttaca 1800
    gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25  actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
    tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
    gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
    gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
    gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaatgctca gagaaagcga 2160
30  aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
    ccagacgac atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaactc 2280
    agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
    agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
    gaagttaatg ctctataca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35  gctttggatc aagttaactg a
    a
    2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40  <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45  <310> X77956

```

```

<400> 39
50  atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgcgcgcg gccccagctg cgcgctgaag 60
    gccggcaaga cagegagcgg tgcggggcag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
    gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
    gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
    accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
    atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
    gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55  gaggcggcat gcgttctctg ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatgggt gaaaaaaaaa 480
    a
    481

```

```

60  <210> 40
    <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
25 accatcccg ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgcggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgccgc cacaccacc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgacc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgattttcttg 60
aagggtgaaga tgcacacccat gtccctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcgggggctga gctggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac agggatatggc 240
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240
 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcattttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaactt cctgatcttg 360
 cccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcttgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gaggtagcat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcattca gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctgggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaag gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggagct tgcaactgct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttgggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca gggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtggggcggt ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccattcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctgt gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgttg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtgtggc aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

5 gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggctctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgccgcccga cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
 gatcggccac tgcgggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtggg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctgggtgggtgc tcaccatcat ctcccttata atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cacggttcat 1860
 ggccctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcctt ccgggctgcg gctgctgccg ctgctgctac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgcctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcggg agcgcacatga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agccccccga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgtgct ccgaggccgt gctcgccctg 240
 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgcctact gtcctgtgta cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgcg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aactttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg cgccgtgctg cgtgccgcag 1080
 gcgctggagc cgctgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaagggt ggagcagctg 1140
 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgtttttctg atcctgcata tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgcggggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcggc cgctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcc 360


```

actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaaa acagtgggaa gacccacat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcagggctc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctgaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccog ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccagag aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaagggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctgagtgag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtg ccaccccagc 480
tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgcc ctcaagaagc aaggatcacc acaacctca tctaatectc 840
atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccgggcccag ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct gaagcatctg cctcgcttg ctgcgtgcc 1140
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```


	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttggga	at ttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtt	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaaagc	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcca	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggt	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggga	aatacagctt	tgggtgccacc	tgctggaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aatttaaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgcggt	tggcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataatth	caggaaacaa	aaattttgtg	tatgcaaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgctttgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtthgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgctgcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggg	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctctctgct	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttcg	gcacgggtgta	taagggaact	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcac	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagttac	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgacccgoga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgcccacaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgct	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcattttgcca	agtcctacag	actccaaact	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatggcg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgcctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtgggt	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacct	cgcgcccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccga	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448

<400> 52

5	atggagctgg	cggccttgtg	ccgctggggg	ctcctcctcg	ccctcttggc	ccccggagcc	60
	gcgagcacc	aagtgtgcac	cggcacagac	atgaagctgc	ggctccctgc	cagtcccgag	120
	accacactgg	acatgctccg	ccacctctac	cagggctgcc	aggtgggtgca	gggaaacctg	180
15	gaactcacct	acctgcccac	caatgccagc	ctgtccttcc	tgcaggatat	ccaggagggtg	240
	cagggctacg	tgctcatcgc	tcacaaccaa	gtgaggcagg	tcccactgca	gaggctgcgg	300
	attgtgcgag	gcacccagct	ctttgaggac	aactatgccc	tggccgtgct	agacaatgga	360
	gaccgcgtga	acaataccac	ccctgtcaca	ggggcctccc	caggaggcct	gcgggagctg	420
	cagcttcgaa	gcctcacaga	gatcttgaaa	ggaggggtct	tgatccagcg	gaacccccag	480
20	ctctgctacc	aggacacgat	tttgtggaag	gacatcttcc	acaagaacaa	ccagctggct	540
	ctcacactga	tagacaccaa	ccgctctcgg	gcctgccacc	cctgttctcc	gatgtgtaag	600
	ggctcccgtc	gctggggaga	gagttctgag	gattgtcaga	gcctgacgcg	cactgtctgt	660
	gccggtggct	gtgcccgtg	caaggggcca	ctgcccactg	actgctgcca	tgagcagtgt	720
	gctgccggct	gcacggggcc	caagcactct	gactgcctgg	cctgcctcca	cttcaaccac	780
25	agtggcatct	gtgagctgca	ctgcccagcc	ctggtcacct	acaacacaga	cacgtttgag	840
	tccatgcccc	atcccagagg	ccggtataca	ttcggcgcca	gctgtgtgac	tgctgtccc	900
	tacaactacc	tttctacgga	cgtgggatcc	tgcaccctcg	tctgccccct	gcacaaccaa	960
	gaggtgacag	cagaggatgg	aacacagcgg	tgtgagaagt	gcagcaagcc	ctgtgcccga	1020
	gtgtgctatg	gtctgggcat	ggagcacttg	cgagagggtga	gggcagttac	cagtgccaat	1080
30	atccaggagt	ttgctggctg	caagaagatc	tttgggagcc	tggcatttct	gccggagagc	1140
	tttgatgggg	accagcctc	caacactgcc	ccgctccagc	cagagcagct	ccaagtgttt	1200
	gagactctgg	aagagatcac	aggttacct	tacatctcag	catggccgga	cagcctgcct	1260
	gacctcagcg	tcttccagaa	cctgcaagta	atccggggac	gaattctgca	caatggcgcc	1320
	tactcgctga	ccctgcaagg	gctggggcatc	agctggctgg	ggctgcgctc	actgagggaa	1380
35	ctgggcagtg	gactggccct	catccaccat	aacacccacc	tctgcttcgt	gcacacgggtg	1440
	ccctgggacc	agctctttcg	gaaccgcgac	caagctctgc	tccacactgc	caaccggcca	1500
	gaggacgagt	gtgtgggcga	gggcctggcc	tgccaccagc	tgtgcgcccg	agggcactgc	1560
	tggggtccag	ggcccaccca	gtgtgtcaac	tgcagccagt	tccttcgggg	ccaggagtgc	1620
	gtggaggaat	gccgagtact	gcaggggctc	cccaggaggt	atgtgaatgc	caggcactgt	1680
40	ttgccgtgcc	accctgagtg	tcagccccag	aatggctcag	tgacctgttt	tggaccggag	1740
	gctgaccagt	gtgtggcctg	tgcccactat	aaggaccctc	ccttctgcgt	ggcccgtgc	1800
	cccagcgggtg	tgaaacctga	cctctcctac	atgcccactc	ggaagtcttc	agatgaggag	1860
	ggcgcatgcc	agccttgccc	catcaactgc	accactcct	gtgtggacct	ggatgacaag	1920
	ggctgccccg	ccgagcagag	agccagccct	ctgacgtcca	tcgtctctgc	ggtgggttggc	1980
45	attctgctgg	tcgtgggtctt	gggggttggtc	tttgggatcc	tcataaagcg	acggcagcag	2040
	aagatccgga	agtacacgat	gcggagactg	ctgcaggaaa	cggagctgggt	ggagccgctg	2100
	acacctagcg	gagcgatgcc	caaccaggcg	cagatgcgga	tcctgaaaga	gacggagctg	2160
	aggaagggtga	aggtgcttgg	atctggcgct	tttggcacag	tctacaaggg	catctggatc	2220
	cctgatgggg	agaatgtgaa	aattccagtg	gccatcaaag	tgttgaggga	aaacacatcc	2280
50	cccaaagcca	acaaagaaat	cttagacgaa	gcatacgtga	tggctgggtgt	gggctcccca	2340
	tatgtctccc	gccttctggg	catctgcctg	acatccacgg	tgcagctgggt	gacacagctt	2400
	atgccctatg	gctgcctctt	agaccatgtc	cgggaaaacc	gcggacgcct	gggctcccag	2460
	gacctgctga	actggtgtat	gcagattgcc	aaggggatga	gctacctgga	ggatgtgcgg	2520
	ctcgtaacaa	gggacttggc	cgctcggaac	gtgctgggtca	agagtcccaa	ccatgtcaaa	2580
55	attacagact	tcgggctggc	tcggctgctg	gacattgacg	agacagagta	ccatgcagat	2640
	gggggcaagg	tgcccatcaa	gtggatggcg	ctggagtcca	ttctccgccc	gcgggttcacc	2700
	caccagagtg	atgtgtggag	ttatgggtgtg	actgtgtggg	agctgatgac	ttttggggcc	2760
	aaaccttacg	atgggatccc	agcccgggag	atccctgacc	tgctggaaaa	gggggagcgg	2820
	ctgccccagc	cccccatctg	caccattgat	gtctacatga	tcatgggtcaa	atgttggtatg	2880
60	attgactctg	aatgtcggcc	aagattccgg	gagttgggtgt	ctgaattctc	ccgcatggcc	2940
	agggaccccc	agcgttttgt	ggtcatccag	aatgaggact	tgggcccagc	cagtcccttg	3000
	gacagcacct	tctaccgctc	actgctggag	gacgatgaca	tgggggacct	ggtggatgct	3060

5 gaggagtatc tggtagcccca gcaggggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcatgggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggctgg agccctctga agaggaggcc cccaggcttc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctggctccg atgtatttga tggtagcctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtacccttg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgctg gtgccactct ggaaaggggc aagactctct cccaggggaa gaatgggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccacaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtgcc ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgcagaga ctgctgggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggg cagtgttgtt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgtc gtgtgacctt ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat 420
 gaggccgaat gcttctcctg ccacccggaa tgccaacca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gcccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaaggcc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgatcgcca aaacccatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttggg acggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacct cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaa 900
 40 gagacagagc taagggaagc taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 45 ctgggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatgggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 agtcagggtc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatgggt tgacagtgtt ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatgggtc 1620
 aagtgttgga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccatgggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 aactgggct ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaatat tgggggttctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54

10	atgatgtacc	tggaagaaag	acgactcgtt	catcgggatt	tggcagcccg	taatgtctta	60
	gtgaaatctc	caaaccatgt	gaaaatcaca	gatttttgggc	tagccagact	cttggaagga	120
	gatgaaaaag	agtacaatgc	tgatggagga	aagatgccaa	ttaaatggat	ggctctggag	180
	tgtatacatt	acaggaaatt	cacccatcag	agtgacgttt	ggagctatgg	agttactata	240
	tgggaactga	tgaccttttg	aggaaaaccc	tatgatggaa	ttccaacgcg	agaaatccct	300
	gatttattag	agaaaggaga	acgtttgcct	cagcctccca	tctgcactat	tgacgtttac	360
15	atgggtcatgg	tcaaatgttg	gatgattgat	gctgacagta	gacctaaatt	taagggaactg	420
	gctgctgagt	tttcaaggat	ggctcgagac	cctcaaagat	acctagtatt	tcagggtgat	480
	gatcgtatga	agcttcccag	tccaaatgac	agcaagttct	ttcagaatct	cttggaatgaa	540
	gaggattttgg	aagatatgat	ggatgctgag	gagtacttgg	tccttcaggc	tttcaacatc	600
	ccacctccca	tctatacttc	cagagcaaga	attgactcga	ataggagtga	aattggacac	660
20	agccctcctc	ctgcctacac	ccccatgtca	ggaaaccagt	ttgtataccg	agatggaggt	720
	tttgctgctg	aacaaggagt	gtctgtgccc	tacagagccc	caactagcac	aattccagaa	780
	gctcctgtgg	cacagggtgc	tactgctgag	atTTTTgatg	actcctgctg	taatggcacc	840
	ctacgcaagc	cagtggcacc	ccatgtccaa	gaggacagta	gcacctagag	gtacagtgct	900
	gacccacccg	tgTTTTgccc	agaacggagc	ccacgaggag	agctggatga	ggaagggttac	960
25	atgactccta	tgcgagacaa	acccaaacaa	gaatacctga	atccagtggg	ggagaaccct	1020
	tttgTTTTctc	ggagaaaaaa	tgagagacct	caagcattgg	ataatcccga	atatcacaat	1080
	gcatccaatg	gtccacccaa	ggccgaggat	gagtatgtga	atgagccact	gtacctcaac	1140
	accttttgcca	acaccttggg	aaaagctgag	tacctgaaga	acaacatact	gtcaatgcca	1200
	gagaaggcca	agaaagcgtt	tgacaaccct	gactactgga	accacagcct	gccacctcgg	1260
30	agcacccttc	agcaccacga	ctacctgcag	gagtacagca	caaaatatTT	ttataaacag	1320
	aatgggcgga	tccggcctat	tgtggcagag	aatcctgaat	acctctctga	gttctccctg	1380
	aagccaggca	ctgtgctgcc	gcctccacct	tacagacacc	ggaatactgt	ggtgtaa	1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55

45	atgtggaaat	ggatactgac	acattgtgcc	tcagcctttc	cccacctgcc	cggctgctgc	60
	tgctgctgct	ttttgttgct	gttcttggtg	tcttccgtcc	ctgtcacctg	ccaagccctt	120
	ggtcaggaca	tggtgtcacc	agaggccacc	aactcttctt	cctcctcctt	ctcctctcct	180
	tccagcgcgg	gaaggcatgt	gcggagctac	aatcaccttc	aaggagatgt	ccgctggaga	240
	aagctattct	ctttcaccaa	gtactttctc	aagattgaga	agaacgggaa	ggtcagcggg	300
50	accaagaagg	agaactgccc	gtacagcatc	ctggagataa	catcagtaga	aatcggagtt	360
	gttgccgtca	aagccattaa	cagcaactat	tacttagcca	tgaacaagaa	ggggaaactc	420
	tatggctcaa	aagaatttaa	caatgactgt	aagctgaagg	agaggataga	ggaaaatgga	480
	tacaatacct	atgcatcatt	taactggcag	cataatggga	ggcaaatgta	tgtggcattg	540
	aatggaaaag	gagctccaag	gagaggacag	aaaacacgaa	ggaaaaacac	ctctgctcac	600
55	tttcttccaa	tggtggtaca	ctcatag				627

60 <210> 56
<211> 679
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agcccggggg 60
 cagccgggccc gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccaacttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgctg cgatagccag ctccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacagg cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagtgc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGF16
 <310> NM003868

20 <400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttegcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatgggtca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgcatga ccgaccagct gaggaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcactc ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtgagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgttttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggttgc cgaggagAAC gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcatc gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccgggcgcc cctcgcctt ctccgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttcctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcgcgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gcttttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgtctt ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttcctgcc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacctat 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattgggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctggggcgcc tggagggctt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgcgcctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggcgggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgccgccg gcagctctat tgccgcaccg gcttcacctc gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccgcgcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctc ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 25 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60
 cttctgctgg gaggcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggctcccgcc tgcacctgcc agggaaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccgagacc acccggaatc 540
 ctggccccc cagcccccca tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttcctga 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggetgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gggggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 50 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgggcgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgctc tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcggg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggctctc tga 513

<210> 67
 60 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180
gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctgcaccttc ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
ctccttccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccacccat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

<210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF6
<310> NM020996

30
35
40
45
50
55
60

<400> 68
atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttgagagtga gaagtgccct ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaacctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50
55
60

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagactt tgtgcaaaat atacatataa 150

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggacccgc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcagggcg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtgga	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aacccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcattaa	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcacccgc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccg	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccctc	gggcagtgc	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctccctc	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaaccaaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagttaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccacc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tccccacacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcga	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taagggtgtac	840
	agtgaccgcg	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catgggtgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tcgcccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatg	gtgggggtcg	tcatacgtcta	caagatgaag	1200
	agtggtagca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggtctta	1440
	ggcaaaccac	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtgggtg	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aacccaaccg	tgtgaccaaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggctccct	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtacctgc	aggcccgagg	gccccaggg	1740
	ctggaataact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccgcag	gcattatctg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	gggtcttctg	gggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

5 taccgccggtg tgcctgtgga ggaacttttc aagctgctga aggaggggtca ccgcattggac 2160
 aagcccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagtg 2220
 ccctcacaga gaccacacct caagcagctg gtggaagacc tggaccgcat cgtggccttg 2280
 acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgcccctgg accagtactc ccccagcttt 2340
 cccgacaccc ggagctctac gtgctcctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagccg 2400
 ctgcccagag agccctgcct gcccgcacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460
 cgccgctga 2469

10 <210> 72
 <211> 2409
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGFR4
 <310> XM003910

20 <400> 72
 atgcggctgc tgctggccct gttgggggtc ctgctgagtg tgcctgggac tccagtcttg 60
 tccctggagg cctctgagga agtggagctt gagccctgcc tggctcccag cctggagcag 120
 caagagcagg agctgacagt agcccttggg cagcctgtgc ggctgtgctg tgggcgggct 180
 gagcgtgggtg gccactggta caaggagggc agtcgcctgg cacctgctgg ccgtgtacgg 240
 ggctggaggg gccgcctaga gattgccagc ttcctacctg aggatgctgg ccgctacctc 300
 25 tgcctggcac gaggtcccat gatcgtcctg cagaatctca ccttgattac aggtgactcc 360
 ttgacctcca gcaacgatga tgaggacccc aagtcccata gggacctctc gaataggcac 420
 agttaccccc agcaagcacc ctactggaca cccccccagc gcatggagaa gaaactgcat 480
 gcagtacctg cggggaacac cgtcaagttc cgctgtccag ctgcaggcaa cccacgccc 540
 accatccgct ggcttaagga tggacaggcc tttcatgggg agaaccgcat tggaggcatt 600
 30 cggctgcgcc atcagcactg gactctcgtg atggagagcg tgggtgccctc ggaccgcgcc 660
 acatacacct gcctggtaga gaacgctgtg ggcagcatcc gttataacta cctgctagat 720
 gtgctggagc ggtccccgca ccggcccatc ctgcaggccg ggctcccggc caacaccaca 780
 gccgtgggtg gcagcgacgt ggagctgctg tgcaagggtg acagcgatgc ccagccccac 840
 atccagtggc tgaagcacat cgtcatcaac ggcagcagct tcggagccga cggtttcccc 900
 35 tatgtgcaag tcctaaagac tgcagacatc aatagctcag aggtggaggt cctgtacctg 960
 cggaacgtgt cagccgagga cgcaggcgag tacacctgcc tcgcaggcaa ttccatcgcc 1020
 ctctccctacc agtctgcctg gctcacgggt ctgccagagg aggacccac atggaccgca 1080
 gcagcgcccc aggccaggta tacggacatc atcctgtacg cgtcgggctc cctggccttg 1140
 gctgtgctcc tgctgctggc caggctgtat cgagggcagg cgtccacagg ccggcacccc 1200
 40 cgcccgcceg ccactgtgca gaagctctcc cgcttccctc tggcccgcga gttctccctg 1260
 gagtcaggct cttecggaac gtcaagctca tccctgggtac gaggcgtgct tctctcctcc 1320
 agcggccccc ccttgctcgc cggcctcgtg agtctagatc tacctctcga cccactatgg 1380
 gagttcccc gggacaggct ggtgcttggg aagcccctag gcgagggtg ctttggccag 1440
 gtagtacgtg cagaggcctt tggcatggac cctgcccggc ctgaccaagc cagcactgtg 1500
 45 gccgtcaaga tgctcaaaga caacgcctct gacaaggacc tggccgacct ggtctcggag 1560
 atggaggtga tgaagctgat cggccgacac aagaacatca tcaacctgct tgggtgtctg 1620
 acccaggaag ggcccctgta cgtgatcgtg gactgcgccg ccaagggaac cctgcgggag 1680
 ttcctgcggg cccggcgccc ccagggccc gacctcagcc ccgacggctc tcggagcagt 1740
 gaggggcccg tctccttccc agtcctgggt tccctgcgct accaggtggc ccgaggcatg 1800
 50 cagtatctgg agtcccggaa gtgtatccac cgggacctgg ctgcccgcga tgtgctgggtg 1860
 actgaggaca atgtgatgaa gattgctgac tttgggctgg cccgcggcgt ccaccacatt 1920
 gactactata agaaaaccag caacggccgc ctgcctgtga agtggatggc gcccagaggc 1980
 ttgtttgacc ggggtgtacac acaccagagt gacgtgtggt cttttgggat cctgctatgg 2040
 gagatcttca ccctcggggg ctccccgtat cctggcatcc cgggtggagg gctgttctcg 2100
 55 ctgctgcggg agggacatcg gatggaccga cccccacac gccccccaga gctgtacggg 2160
 ctgatgcgtg agtgcctggc cgcagcgccc tcccagaggc ctaccttcaa gcagctgggtg 2220
 gaggcgctgg acaaggctct gctggccgtc tctgaggagt acctcgacct ccgcctgacc 2280
 ttcggaccct attccccctc tgggtggggac gccagcagca cctgctcctc cagcgattct 2340
 gtcttcagcc acgacccccct gccattggga tccagctcct tccccttcgg gtctgggggtg 2400
 60 cagacatga 2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtgaag agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgggtacc actcgatgga ggcggtgctc 180
 agggccttcc gcggtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggcttct tggcccacgc ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacctgc atggaaacaa cctcttccctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgcttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
 cggcccccaa agccgggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
 ggcccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgcccacgc ggcacttctg gcgtgggtct cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccc gctacccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 35 ggggcgggaca ggcgagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtgtg cagatggagg aggtggcacg gacgggtgaa 1560
 gtgggtgatg tgctgggtgc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
 55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcgggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gattttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatattac	agggcatcca	gaagatatata	ggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctatttctt	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatattgat	1320
	tcagccattt	gggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagtg	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcaggggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gcccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824

<210> 75

<211> 1818

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MT4MMP

30 <310> AB021225

<400> 75

	atgcggcgcc	gcgagcccg	gggacccggc	ccgcgcggcc	caggggcccg	actctcgcg	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gccgcgccc	aaccgcgcg	gcgcgccgag	gacctcagcc	tgggagtggg	gtggctaagc	180
	aggttcgggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaagg	ccatcacagc	catgcagcag	tttgggtggc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgctgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctcgcaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagaggaa	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgg	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtgct	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggtctgg	agcgacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgcca	catccagatc	gacttctcca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccctctcg	acgcccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tcccggcca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttta	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctcctc	ggatgcccac	720
45	gggatggacc	tgtttgcagt	ggctgtccac	gagtttggcc	acgccattgg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgaccgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggt	cgctctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggag	cctccctg	tgccggagcc	ccagacaac	960
	cggctccagc	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacg	1020
50	gtggcccaga	tccgggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcggctgacg	1080
	cgggaccggc	acctggtgtc	cctgcagccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgcccgt	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcg	1200
	ttcttttaaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgccccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcgcatcg	acgtgcctt	ctcctggg	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	accccggtta	ccccgcccag	agccccctgt	ggaggggtgt	ccccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacgg	gcctcctact	tcttccgtgg	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	accacagtc	cacggcccgg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacg	1620
60	gcagaggggc	cccgcgcccc	tccaggacaa	catgaccaga	gccgctcgga	ggacgggttac	1680
	gaggtctgct	catgcacctc	tggggcatcc	tctccccggg	gggcccag	cccactggtg	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgccgcca	ctgtcaccag	gcgcctgtg	gacagcgcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

<210> 76

5 <211> 1938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> MT5MMP

<310> AB021227

<400> 76

15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccgggggcgc gccgcgcgc gccgcgcgc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgc cggcggcgcg gggggcaggg 180
 aaccgggcag cgggtggcgg gtgcgtggcg cgggcggcgc aggcggaggc gcccttcgcc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcatctgcg 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 20 ccggtcaccg gtgtgttgga tcagacaacg atcgagtgga tgaagaaacc ccgatgtggg 420
 gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgctatgc cctgactgga 480
 cagaagtgga ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gcttttcgat tgtggcagaa ggtgacccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
 25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catthgatgg agaaggggga 720
 ttcttgggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840
 gtgcatgagc tgggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
 gcgcctttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctcttg agcccacaag gccactccct 1020
 acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 cccctcggc cgccctcggg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcategac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
 cccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtaact gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcac 1560
 40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacacctt tttctacaag 1620
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 aacgccgtgg ccgtgggtcat ccctgcac 1860
 45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcgcca 1920
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

<210> 77

50 <211> 1689

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP

<310> AJ27137

<400> 77

60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgcgt ctgcttctgc tgetggcacc gccgcgcgc 60
 gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggg 120
 tacctgcgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcac ggaccaggg 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcaggg	ggcgtcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgccctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gcccagacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgccctgggc	720
	ctggggccact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccacaca	cagcccattcc	ttccccattcc	ctgatcgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttcttg	1020
	cgctccagc	cctccggaca	gctggtgtcc	ccgcgacccg	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccaggt	gaggggtggtg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatccctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcggc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gagggcgcg	cgcgcccgga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcagggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	cccccggtgtc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgtctc	ctcttgcccc	tgctggtggg	gggtgtagcc	1680
25	tcccgtga						1689

<210> 78

<211> 1749

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MTMMP

35 <310> X90925

<400> 78

	atgtctcccc	ccccaaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcc	ccctcggtctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
40	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtacccaca	cacagcgctc	accccagtca	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaagggaag	cgctacgcca	tccaggggtct	caaattggcaa	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtgggcca	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctgggtggc	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctgggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttcctga	taaacccaaa	aacccacct	atggggccaa	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
	tggcggggcc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcca	1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcctct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatatatt caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaac 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccattgtacc agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcctcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaagtgtg tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 accagttggg atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

5 atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccog gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccacccccgt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggcggg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtgc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggcgccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 30 agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcg cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccctggta agggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 cacgggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caacccggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttcctc ttctgcctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagcccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtgtt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagtccac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgggg gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaac 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atggggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

25

<210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

35

<400> 85
 atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgcctgcatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcgcccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcacact gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260
 cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaagg tgccttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgccacagagaaagacctttctgatctggtgtcagagatggagatgatgaagatg1620
	attgggaaacacaagaatatcataaatcttcttgaggacctgcacacagga tgggcctctc1680
	tatgtcatagttagagtatgcctctaaaggcaacctccgagaatacctccgagcccggagg1740
	ccacccggaaggagtactctgtcatgcacctatgacattaacctgtgtctgaggagcatgatgaccttc1800
5	aaatgtattcattcagagatttagcagccagagcagagaggcaaggagtacttggcttcccaa1860
	aaaatagcagactttggactcgccagagatatcaacaatatagactatta caaaaagacc1980
	accaatgggaggcttccagtgagtggtgtgtgtgtccttcgggggtgttaaatgtgggagatcctcacttttaggg2100
10	ggctcgcctaccagggatctccgtggaggacttttttagactgtctgaaggaggacac2160
	agaatggataagccagccaaatgcaccaacgaactgtacatgatgatgggactgttgg2220
	catgcagtgcctcccagagaccaacgttaagcagttggtagaagacttggatcgaatt2280
	ctcactctcaacaccaatgaggaatacttgacctcagccaacctctcgaacagtattca2340
	cctagttaccctgacacaagaagttcttctgtcttcaggagatgattctgtttttctcca2400
15	gaccccatgccttacgaaccatgccttcctcagtatccacacataaacggcagtgttaaa2460
	acatga2466
20	<210> 86
	<211> 2421
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
25	<300>
	<302> FGFR3
	<310> NM000142
	<400> 86
30	atgggcgcccctgcctgcgcctcgcgcctctgcgtggccgtggccatcgtggccggcgccc60
	tcctcggagtccttgggggacggagcagcgcgtcgtggggcgagcggcagagagtcctccgggc120
	ccagagcccggccagcagga gcagttggctctcgggcagcgggatgctgtggagctgagc180
	tgtccccgcgcgggggggtggtcccatggggcccactgtctgggtcaaggatggcacaggg240
	ctggtgcccctcggagcgtgtcctggtggggccagcggcgtcagcggctcacgcagcgcgtactgtgccac300
	cacgaggactccggggccta cagctgccggcagcggctcacgcagcgcgtactgtgccac360
35	ttcagtgtgcgggtgacagacgctccatctcgggagatgacgaagacggggaggacgag420
	gctgaggacacaggtgtggacacagggggcccttactggacacggcccga gcggatggac480
	aagaagctgttggccgtgccggccggccaacaccgtccgcttcgctgcccagccgctggc540
	aaccccactccctccatctcctggctgaagaacggcaggaggttccgcggcgagcagcaccgc600
	attggaggcatcaagctgcggcatcagcagtggagccctgttcatggaaagcgtggtgccc660
40	tcggaccgcggcaactacacctgcgtcgtggagaacaagttggcagcatccggcagacg720
	tacacgctggacgtgctggagcgtccccgcaccggcccatcctgcaggcggggtgccc780
	gccaaccagacggcggtgctgggcagcgcagtgctcaagcacgtggaggtgacggcagcaa ggtgggccc900
	gcacagccccacatccagtgctgctcaagacggcggggcgctaaccaccacgcacaaggag960
45	gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggggcgctaacaccacccggggagta cacctgcctg1020
	ctagagggtctctccttgcatcaacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg1080
	gcgggcaattctattgggtttctcatcac tctgcgtggctgggtggtgctgccagccgag1140
	gaggagctgttgagggttgacgaggcgggcagtgtgtatgcaggcatcctcagctacggg1200
	gtgggcttcttctgttcatcctggtgggtgcggctgtgacgctctgccccttgcgcagc1260
50	cccccaaga aaggcctgggctccccaccgtgcacaagatgagctccaacacaccactggtgcgcctc1320
	cgacaggtgtccctggagtc caacgcgtccatgagctccaacacaccactggtgcgcctc1380
	gcaaggctgtcctcaggggaggggccccacgctggccaatgtctccgagctcgagctgcct1440
	gccgaccccaaatgggagctgtctcggggccggctgacctggggcaagcccttgggggag1500
	ggctgcttcggccaggtgggcatggcggaggccatcgggcatggacaaggagccgggcccgc1560
55	aagcctgtca ccgtagccgtgaagatgctg gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac1620
	gacctggtgtctgagatggacgtgcacgca gggcgggcccctgtacgtgtgggtggagta cgcggccaag1680
	ctgctggggcggttaacctgcgggagtttctgcgggcgcggcggcccccggcctggacta ctcttcgcac1740
	acctgcaagccgcccagga gcagctcacc ttcaaggacctgaagtgcataccaggggacctggctgcc1800
	gtggcccggggcatggagtaggacaacgtgatgaagatcgagacttcgggctggcccgg1920
60	cgcaatgtgc tggtagccgaacacacgaagacaaccaacgcgggctgccgtgaagtgg1980
	gacgtgcacacacctcgactctacaagaagtacactcaccagagtgcagctctggctccttt2040
	atggcgcctgaggccttggttgaccgaqtc

5	gggggtcctgc	tctggggagat	cttcacgctg	ggggggtccc	cgtacccccgg	catccctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggagggc	caccgcatgg	acaagccccgc	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagtg	tggcatgccg	cgccctccca	gaggcccacc	2220
	ttcaagcagc	tggtggagga	cctggaccgt	gtccttaccg	tgacgtccac	cgacgagtac	2280
	ctggacctgt	cggcgccctt	cgagcagtac	tccccgggtg	gccaggacac	ccccagctcc	2340
	agctcctcag	gggacgactc	cgtgtttgcc	cacgacctgc	tgcccccggc	cccacccagc	2400
	agtggggggct	cgcggaacctg	a				2421
10	<210> 87						
	<211> 2102						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> HGF						
	<310> E08541						
20	<400> 87						
	atgcagaggg	acaaaggaaa	agaagaaata	caattcatga	attcaaaaaa	tcagcaaaga	60
	ctacccta	caaaatagat	ccagcactga	agataaaaa	caaaaaaagt	aatactgcag	120
	accaatgtgc	taatagatgt	actaggaata	aaggacttcc	attcacttgc	aaggcttttg	180
	tttttgataa	agcaagaaaa	caatgcctct	ggttccccct	caatagcatg	tcaagtggag	240
	tgaaaaaaga	at ttggccat	gaatttgacc	tctatgaaaa	caaagactac	attagaaact	300
25	gcatcattgg	t aaaggacgc	agctacaagg	gaacagtatc	tatcactaag	agtggcatca	360
	aatgtcagcc	ctggagttcc	atgataccac	acgaacacag	cttttttgct	tcgagctatc	420
	ggggtaaaga	cctacaggaa	aactactgtc	gaaatcctcg	aggggaagaa	gggggaccct	480
	ggtgtttcac	aagcaatcca	gaggtagcgt	acgaagtctg	tgacattcct	cagtgttcag	540
	aagttgaatg	catgacctgc	aatggggaga	gttatcgagg	tctcatggat	catacagaat	600
30	caggcaagat	ttgtcagcgc	tgggatcatc	agacaccaca	ccggcacaaa	ttcttgcttg	660
	aaagatatcc	cgacaagggc	tttgatgata	attattgccc	caatcccgat	ggccagccga	720
	ggccatgggtg	ctatactctt	gaccttcaca	cccgtctggg	gtactgtgca	attaaaacat	780
	gcgctgacaa	tactatgaat	gacactgatg	ttccttttga	aacaactgaa	tgcatccaag	840
	gtcaaggaga	aggctacagg	ggcactgtca	ataccatttg	gaatggaatt	ccatgtcagc	900
35	gttgggattc	tcagtatcct	cacgagcatg	acatgactcc	tgaaaatttc	aagtgcaagg	960
	acctacgaga	aaattactgc	cgaaatccag	atgggtctga	atcaccctgg	tgtttttacc	1020
	ctgatccaaa	catccgagtt	ggctactgct	cccaaattcc	aaactgtgat	atgtcacatg	1080
	gacaagattg	ttatcgtggg	aatggcaaaa	attatatggg	caacttatcc	caaacaagat	1140
	ctggactaac	atgttcaatg	tgggacaaga	acatggaaga	cttacatcgt	catatcttct	1200
40	gggaaccaga	tgcaagtaag	ctgaatgaga	attactgccg	aaatccagat	gatgatgtct	1260
	atggaccctg	gtgctacacg	ggaaatccac	tcattccttg	ggattattgc	cctattttct	1320
	gttgtgaagg	tgataaccaca	cctacaatag	tcaattttag	ccatcccgtg	atatcttgtg	1380
	ccaaaaggaa	acaattgcca	gttgtaaata	ggattccaac	acgaacaaac	ataggatgga	1440
	tggttagatt	gagatacaga	aataaacata	tctgcggagg	atcattgata	aaggagagtt	1500
45	gggttcttac	tgacgacag	tgtttccctt	ctcgagactt	gaaagattat	gaagcttggc	1560
	ttggaattca	tgatgtccac	ggaagaggag	atgagaaatg	caaacagggt	ctcaatgttt	1620
	cccagctgg	atatggccct	gaaggatcag	atctgggttt	aatgaagctt	gccaggcctg	1680
	ctgtcctgga	tgatttttgt	agtacgattg	at ttaccta	ttatggatgc	acaattcctg	1740
	aaaagaccag	ttgcagtgtt	tatggctggg	gctacactgg	attgatcaac	tatgatggcc	1800
50	tattacgagt	ggcacatctc	tatataatgg	gaaatgagaa	atgcagccag	catcatcgag	1860
	ggaagggtgac	tctgaatgag	tctgaaatat	gtgctggggc	tgaaaagatt	ggatcaggac	1920
	catgtgaggg	ggattatgg	ggcccacttg	tttgtgagca	acataaaatg	agaatggttc	1980
	ttggtgtcat	tgttcctgg	cgtggatgtg	ccattccaaa	tcgtcctgg	at tttttgtc	2040
55	gagtagcata	ttatgcaaaa	tggatacaca	aaattat ttt	aacatataag	gtaccacagt	2100
	ca						

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagccccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgccccggg ccgagggaag ggccccgcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagcccg agtccccgaga 180
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtcc tggccgagcc agccccctgga cccctgatg gccccacct tcccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

15 <210> 89
 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatgggggaa gtcgatgctg gtgctttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
 30 cagtccaccc agcgcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
 ctaccacccc aagaccccg ccccgggggc gcccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctgggggt 660
 35 tctcctgacc cagtccccgt gccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccatcggggt gaggaagcac agc 743

40 <210> 90
 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggggccg cgcccggccc cgcggccgag 60
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcaggcc 120
 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgagctg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acataattta agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgccg cctgcctggg aagaggacac 720
 caggcgtttg atgttggcca gccccgggac ggactgaagc tggtagcga ggacaggctt 780
 gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	goggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
5	ctcacaccac	ttgcccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctgggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttattttcct	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgcttttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcataat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gaccctcca	cgtcggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccagggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtgggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcactact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtcagat	gagtccccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaaag	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaaag	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgtccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tactggggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt gggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 10 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcca gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccttat tcacgcact ggtgggttat aggcttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccttgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 15 atgcacgcag tgccctgtcc tgcggagacc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 20 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggctgt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctc ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 25 gtccctgtg tcttccctt catattcaat ggggaagagt acgaggagt catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 30 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctggtcctt ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccct gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgagc aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgttg tcacgtactc caaaggttat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 35 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca ctactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
 aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatatat attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 40 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 45 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtgataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
 50 tccctgcatg gggatgacca ggacagtgag gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcagg 7380
 aaaggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttccccaa	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtcatccg	cggttgga	ctcttctaca	actacgccct	ggtcactcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgate	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cagtggtggg	660
	aagcgggctg	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccggccaa	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgaggagtg	ccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggt	ctccttgtcc	1200
20	ttcctaataa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacgcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaa	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcggg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atctcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcatcatcat	aacctggcac	cggtagccgg	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggag	tggacctccc	gccaacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgaccctcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtggg	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttccatct	ccttgagcgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaccctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaa	2160
	gtctttgaga	atctcctgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcacctg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagtgt	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagg	gccaagctaa	accggctaaa	ccgggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgctg	tcctgttgat	cgtgggagg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtgggtgaaag	atgaacctga	aaccagagt	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtgggtg	gattgctggg	tgtgggtgtc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttaa	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtcc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgatcc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttogtccaca	gagaccttgc	tgcccgggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttgggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgct	tgcccgtgct	ctggatgtct	3540
	cctgagtcct	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggt	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgct	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

```

5    gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
    tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
    gagagcgctc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
    tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
    gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
    ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

10    <210> 92
    <211> 726
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

15    <300>
    <302> PDGFB
    <310> NM002608

20    <400> 92
    atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60
    gaggggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
    tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
    gacctgaaca tgacccgctc cactcttgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
    aggagcctgg gttccctgac cattgctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
    accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgcaa cttcctggtg 360
25    tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
    tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
    aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
    gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccgg ggggttcca ggagcagcga 600
    gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccaag 660
30    ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
    gcctag 726

35    <210> 93
    <211> 1512
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

40    <300>
    <302> TGFbetaR1
    <310> NM004612

45    <400> 93
    atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tctcgtgct ggcgggcggcg 60
    gcggcggcgg cggcggcgct gctcccgggg ggcagggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
    tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
    accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
    gataggccgt ttgtatgtgc acctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
    tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
50    cttgggtcctg tggaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttctg ctgcatctca 420
    ctcatgttga tgggtctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
    gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
    atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
    attgcgagaa ctatttgtgt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
55    agaggaaagt ggcgggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
    tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
    ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctgagctctg gttggtgtca 840
    gattatcatg agcatggatc cttttttgat tacttaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
    ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctt cccatcttca catggagatt 960
60    gttggtagccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
    gtaaagaaga atggaaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
    gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

```

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtaacct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaa	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgag	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	agggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	ttaaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccgagagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaa	ggtataaaaa	tggaaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaa	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aaacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttgga	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacctt	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatacctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
5	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
10	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatatth	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300
	ttagggtgctt	ctccatatcc	tggggtaaa	attgatgaag	aattttgtag	gcgattgaaa	3360
	gaaggaacta	gaatgagggc	ccctgattat	actacaccag	aatgtacca	gaccatgctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	cccacgtttt	cagagttggg	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaag	actacattgt	tcttccgata	3540
	tcagagactt	tgagcatgga	agaggattct	ggactctctc	tgctacctc	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggaggaagt	atgtgacccc	aaattccatt	atgacaacac	agcaggaatc	3660
	agtcagtatc	tgcaaacag	taagcgaaag	agccggcctg	tgagtgtaaa	aacatttgaa	3720
20	gatatcccgt	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccag	atgacaacca	gacggacagt	3780
	ggtatgggtt	ttgcctcaga	agagctgaaa	actttggaag	acagaaccaa	attatctcca	3840
	tcttttgggtg	gaatggtgcc	cagcaaaagc	agggagtctg	tggcatctga	aggctcaaac	3900
	cagacaagcg	gctaccagtc	cggatatcac	tccgatgaca	cagacaccac	cgtgtactcc	3960
	agtgaggaag	cagaactttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaaccgg	tagcacagcc	4020
25	cagattctcc	agcctgactc	gggg				4044

<210> 95

<211> 4017

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

35 <310> AF063657

<400> 95

	atgggtcagct	actgggacac	cggggtcctg	ctgtgcgcgc	tgctcagctg	tctgcttctc	60
	acaggatcta	gttcagggtc	aaaattaaaa	gacccctgaac	tgagttttaa	aggcacccag	120
40	cacatcatgc	aagcaggcca	gacactgcat	ctccaatgca	gggggggaag	agcccataaa	180
	tgggtctttgc	ctgaaatggg	gagtaaggaa	agcgaaaggc	tgagcataac	taaactctgc	240
	tgtggaagaa	atggcaaaca	attctgcagt	actttaacct	tgaacacagc	tcaagcaaac	300
	cacactggct	tctacagctg	caaatactca	gctgtacctc	cttcaaagaa	gaaggaaaca	360
	gaatctgcaa	tctatatatt	tattagtgat	acaggtagac	ctttcgtaga	gatgtacagt	420
45	gaaatccccg	aaattataca	catgactgaa	ggaagggagc	tcgtcattcc	ctgccggggt	480
	acgtcaccta	acatcactgt	tacttttaaaa	aagtttccac	ttgacacttt	gatccctgat	540
	ggaaaacgca	taatctggga	cagtagaaa	ggcttcatca	tatcaaattg	aacgtacaaa	600
	gaaatagggc	ttctgacctg	tgaagcaaca	gtcaatgggc	atttgtataa	gacaaactat	660
	ctcacacatc	gacaaaccaa	tacaatcata	gatgtccaaa	taagcacacc	acgccagtc	720
50	aaattactta	gaggccatac	tcttgtcctc	aattgtactg	ctaccactcc	cttgaacacg	780
	agagttcaaa	tgacctggag	ttaccctgat	gaaaaaaata	agagagcttc	cgtaaggcga	840
	cgaattgacc	aaagcaattc	ccatgccaac	atattctaca	gtgttcttac	tattgacaaa	900
	atgcagaaca	aagacaaagg	actttatact	tgctgtgtaa	ggagtggacc	atcattcaaa	960
	tctgttaaca	cctcagtgca	tatatatgat	aaagcattca	tcactgtgaa	acatcgaaaa	1020
55	cagcaggtgc	ttgaaaccgt	agctggcaag	cggctcttacc	ggctctctat	gaaagtgaag	1080
	gcatttccct	cgcgggaagt	tgtatgggtt	aaagatgggt	tacctgcgac	tgagaaatct	1140
	gctcgctatt	tgactcgtgg	ctactcgtta	attatcaagg	acgtaactga	agaggatgca	1200
	gggaattata	caatcttgct	gagcataaaa	cagtcaaaatg	tgttttaaaa	cctcactgcc	1260
	actctaattg	tcaatgtgaa	accccagatt	tacgaaaagg	ccgtgtcatc	gtttccagac	1320
60	ccggctctct	acccactggg	cagcagacaa	atcctgactt	gtaccgcata	tggatatccct	1380
	caacctacaa	tcaagtgggt	ctggcacccc	tgttaaccata	atcattccga	agcaagggtg	1440
	gacttttgtt	ccaataatga	agagtccttt	atcctggatg	ctgacagcaa	catgggaaac	1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaattc	ggagctgac	2280
	actctaact	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtgt	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcatttaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaac	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggt	gattgttgaa	tactgcaaata	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtgggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttcctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
35	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaaac	ctttgaagaa	ctttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgtctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcagggt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgcccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgccc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccagggg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgcg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggg	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	ccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggaggggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccgagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaga	ccggcgcagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcgggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggctc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgtggagat	gcagtgcttg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtaaaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgct	2340
	ggtaccggcg	tcacgcgtgt	cttcttcttg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggatgatcg	ggagttctgc	aagtacggca	acctctccaa	cttcctgcgc	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccttcgcgc	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacaggggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgtgtcggga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgacttttg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccga	ctacgtccgc	aagggcagtg	ccgggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggctcctt	3300
	ggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgccgcat	catgctgaac	tgttggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctgggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cggttgccctg	3720
55	gccagagggg	ctgagaccgg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attcccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tccgaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccgggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaaac	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
35	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtggggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgttg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatactacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatac	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgtgtggga	aatattttcc	3300

```

      ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
      gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
      gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
      ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
5    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
      tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
      agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
      gatatcccggt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
      ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10   tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
      cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
      agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
      cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

```

15

```

<210> 98
<211> 1410
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

```

<300>
<302> MMP1
<310> M13509

```

25

```

<400> 98
      atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
      ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
      tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
      gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30   gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
      gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
      tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcc a ttgagaaagc cttccaactc 420
      tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480
      atatcttttg tcagggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35   cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
      gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
      ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
      accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
      ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccacg ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40   aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
      ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
      tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
      cgggtttttca aagggataaa gtactgggct gttcagggac agaattgtgct acacggatac 1080
      cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45   ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
      gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
      ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
      ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50   aatagctggg tcaactgcag gaaaaattga

```

50

```

<210> 99
<211> 1743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

55

```

<300>
<302> MMP10
<310> XM006269

```

60

```

<400> 99
      aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```


5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacct 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacctt ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccctt 840
 ggtgcccaca aaatctgttc ctctgggatc tgagatgcca gccaaagtgt atcctgcttt 900
 20 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttcttttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttcttccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttcttgcatt ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt 1740
 ctt 1743

35 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

45 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgccgga cggccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccgga 180
 50 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 420
 acgccactca cttttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 55 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
 ttcttccccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacttttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 60 tggccactg tcacctccag gacccagcc ctggggcccc aggtgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgttg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcaccct caccagctg 1140
 ggccctggta ggttcccgg ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcaccggcg ttagacagt 1260

```

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggtgt 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

```

5

```

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

```

15

```

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatcttggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatggt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttacccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtcc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttcct tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggagggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcggggc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

```

45

```

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

50

```

<400> 102
atgcatccag gggtcctggc tgccttctct ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60
ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agagggtgact 240
ggcaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgogg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctgggccaa attatggagg agatgcccat 600

```

60

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660
 gcgcatgagt tcggccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttctgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaaag 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat ttggggctct taatggttat 1080
 10 gacattcttg aaggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
 caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctatTTTT tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
 cgcgatcatgc cagcaaattc cattttgtgg tggttaa 1416

20 <210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

30 <400> 103
 atgtctcccg cccaagacc ccccggttgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgctt ccctcggctc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccacac cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 35 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcggt cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttggtggc tgtgcacgag 720
 ctggggccatg ccctgggggt cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc ccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
 gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
 45 tggcgggggc tgcttgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgccc aatggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggctcatt catgggcagc gatgaagtct tcaacttact ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccctcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcgg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
 55 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

60 <210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5
 <400> 104
 atggggcagcg acccgagcgc gcccgggacgg ccggggctgga cgggcagcct cctcgggcgac 60
 cgggaggagg cggcgcgggcc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgcctg 120
 10 ggccttggcg tagcggccga agacgcggag gtccatgccg agaactggct gcggctttat 180
 ggctacctgc ctcagcccag ccgccatatg tccaccatgc gttccgcccga gatcttggcc 240
 tcggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccggtgt gctcgacgaa 300
 gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtgggggtgc cagaccagtt cgggggtacga 360
 gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcgggaag cgctacgccc tcaccgggag gaagtggaaac 420
 aaccaccatc tgacctttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
 15 atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgcccct ggtcttccag 540
 gaggtgccct atgaggacat ccggctgcgg cgacagaagg aggccgacat catggtactc 600
 tttgcctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccggtgg ctttctggcc 660
 cagcctatt tccctggccc cggcctaggg ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
 tggaccttct ccagcactga cctgcatgga aacaacctct tccctgggtggc agtgcagtag 780
 20 ctggggccacg cgctgggggt ggagcactcc agcaacccca atgccatcat ggcgcggttc 840
 taccagtggg aggacgttga caacttcaag ctgcccagagg acgatctccg tggcatccag 900
 cagctctacg gtaccccaga cggtcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
 ccacggcggc caggccggcc tgaccaccgg ccgccccggc ctccccagcc accaccccca 1020
 ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg ggccccccag tccagccccg agccacagag 1080
 25 cggcccagac agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
 cgcgggggaga tgttcgtgtt caagggccgc tggttctggc gaggccggca caaccgcgtc 1200
 ctggacaact atcccatgcc catcggggcac ttctggcgtg gtctgcccgg tgacatcagt 1260
 gctgcctacg agcgccaaga cggtcgtttt gtcttttttca aaggtagacc ctactgggtc 1320
 tttcgagaag cgaacctgga gcccggttac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
 30 atccccctatg accgcattga caccggccatc tgggtgggagc ccacaggcca caccttcttc 1440
 ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
 cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaggggc cttcctgagc 1560
 aatgacgcag cctacaccta cttctacaag ggcaccaaatt actggaaatt cgacaatgag 1620
 cgcttgcgga tggagcccgg ctaccccaag tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
 35 gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgcccct caacccccac 1740
 ggggggtgcag agcccggggc ggacagcgca gagggcgacg tgggggatgg ggatggggac 1800
 tttggggccg gggtaacaa ggacgggggc agccgcgtgg tgggtgcagat ggaggaggtg 1860
 gcacggacgg tgaacgtggt gatggtgctg gtgccactgc tgctgctgct ctgcgtcctg 1920
 40 ggcctcacct acgcgctggt gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
 tgcaagcgct cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105
 <211> 1824
 45 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP16
 50 <310> NM005941

<400> 105
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 55 ttcaatgtgg aggtttgggt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180
 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctc aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 60 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

```

5  ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
   cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatcccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
   gatgatttac agggcatcca gaaaatataat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgacct aaggaaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10  attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
   gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
   cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15  aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
   ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatcc aacaaccaga tactcaaggc agaacctgga 1560
   catccaagat ccaccccaa ggatttttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
20  gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
   cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

```

25  <210> 106
     <211> 1560
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens

```

```

30  <300>
     <302> MMP17
     <310> NM004141

```

```

35  <400> 106
   atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcattcctgg acgaggccac cctggccctg 60
   atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tcgcaggaga 120
   cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaaac tgcgtggag ggtccggacg 180
   ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
   aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgcccag 300
   atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
40  ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga caccactttt 420
   gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgttttga 480
   gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540
   atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgaccgc tgcgctacgg gctcccctac 600
   gaggacaagg tgcgctctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45  cagcccagg agcctccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
   aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
   gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840
   tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
   gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
50  tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
   agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
   ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggacat ggaccccggc 1140
   taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200
   tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
55  gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
   gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1380
   cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
   tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
60  ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccctg tggacagcgg ccaggccct gacgctatga 1560

```

```

<210> 107

```

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgaggggcgt ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgccgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgtat tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgaggggcgc acggatggct accgctggg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgccat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaaggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttccctgg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgc ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgacctg gcaccggccc cccccaca 1380
ctgggcccctg tcactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggt agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggccctt gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaacca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaaccaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45
<210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actggtgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggtcctgtt 180

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

	atgagcctct	ggcagccct	ggtcctggtg	ctcctggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
	cccagacagc	gccagtccac	ccttgtgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10	gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatggtt	acactcgggt	ggcagagatg	180
	cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
	cccagagaccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acgggtgcggg	300
	gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
	atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcggaa	gacttgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15	tttgcccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcaccttcac	tcgcgtgtac	480
	agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	ggtgtcgcgg	agcacggaga	cgggtatccc	540
	ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggcccccg	cattcaggga	600
	gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccttgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
	cggtttgga	acgcagatgg	cgcggcctgc	cacttcccct	tcattcttga	gggcgcctcc	720
20	tactctgcct	gcaccaccga	cggtcgctcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
	aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccacaggac	840
	ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
	gcctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaaactac	960
	gaccgggaca	agctcttcgg	cctctgcccc	accogagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
25	aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
	tgtaccagcg	agggccgcgg	agatggggcg	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
	agcgacaaga	agtggggcct	ctgcccggac	caaggatata	gtttgttcc	cgtggcggcg	1200
	catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
	cctatgtacc	gcttcactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatcccg	1320
30	cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
	cccacggctc	ccccgacggg	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
	cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggccccca	cagggtcccc	cactgctggc	1500
	ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
	ttcgacgcca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35	cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccctc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
	cccgcgctgc	cccgcaagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
	ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctggg	cccagggcgt	1800
	ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
	agggggaaga	tgctgctgtt	cagcggggcg	cgctcttgga	ggttcgacgt	gaaggcgag	1920
40	atggtggatc	cccggagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggg	gcctttggac	1980
	acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
	cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
	atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

	atggctgacg	ttttcccggg	caacgactcc	acggcgtctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
	gcccgcgaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
	gcgcgcttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctgggggttt	180
	gggaaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60	tttgttactt	tttcttgtcc	gggtgcggat	aagggaacct	acactgatga	cccaggagc	300
	aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
	ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggattttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
5	attcctgata	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccttgctg	gcaacaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgctcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtgggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggac	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
40	<400> 112						
	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcccggc	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgccttccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgttg	tgacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcccgggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagattttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atcttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaagggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcca	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tatttttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttcttct	acagagtaag	1380

```

5  ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
   aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
   ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
   tccgtggatt ggtgggcatt tggagtccct ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
   tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
   cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
   ggcaaacgtc tgggttgttg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
   cggtatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
   gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
   tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

```

```

15 <210> 113
   <211> 2031
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

20 <300>
   <302> PKC delta
   <310> NM006254

```

```

25 <400> 113
   atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
   gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
   gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
   gccacatct atgaggggcg cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
   gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
   aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
   acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
   tttatcgcca ccttcttttg gcaaccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
   ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
   atcgacaaga tcatcggcag atgcaactgg accgcggcca acagccggga cactatatcc 660
35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
   ccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780
   tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
   ggcattcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccgg 900
   agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcca gaagaagacc 960
40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
   agcagcaagt gcaacatcaa caacttcatc ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
   gggaaaggtg tgcttgagaa gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
   aagaaggatg tggtcctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatgggttg gaagcgggtg 1200
   ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
   gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
   ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
   ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatatcc 1500
   ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
   atgctcattg gccagtcctc ctcccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
   cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
   aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaatccac 1800
   cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttgga gccacccttc 1860
55 aggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
   aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcatcc 1980
   gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

```

```

60 <210> 114
   <211> 2049
   <212> DNA

```


<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

	atgtcgtctg	gcaccatgaa	gttcaatggc	tattttgaggg	tccgcatcgg	tgaggcagtg	60
	gggctgcagc	ccacccgctg	gtccctgctg	cactcgtctt	tcaagaaggg	ccaccagctg	120
10	ctggacccct	atctgacggt	gagcgtggac	caggtgcgcg	tgggccagac	cagcaccaag	180
	cagaagacca	acaaacccac	gtacaacgag	gagttttgcg	ctaacgtcac	cgacggcggc	240
	cacctcgagt	tggccgtctt	ccacgagacc	cccctgggct	acgacttcgt	ggccaactgc	300
	accctgcagt	tccaggagct	cgtcggcacg	accggcgctt	cggacacctt	cgagggttgg	360
	gtggatctcg	agccagaggg	gaaagtattt	gtggtaataa	cccttaccgg	gagtttcact	420
15	gaagctactc	tccagagaga	ccggatcttc	aaacatttta	ccaggaagcg	ccaaagggct	480
	atgcgaaggc	gagtccacca	gatcaatgga	cacaagttca	tggccacgta	tctgaggcag	540
	cccacctact	gctctcactg	cagggagttt	atctggggag	tgtttgggaa	acagggttat	600
	cagtgccaaag	tgtgcacctg	tgtcgtccat	aaacgctgcc	atcatctaata	tgttacagcc	660
	tgtacttgcc	aaaacaatat	taacaaagtg	gattcaaaga	ttgcagaaca	gagggttcggg	720
20	atcaacatcc	cacacaagtt	cagcatccac	aactacaaag	tgccaacatt	ctgcgatcac	780
	tgtggctcac	tgtctctggg	aataatgcga	caaggacttc	agtgtaaaat	atgtaaaatg	840
	aatgtgcata	ttcgatgtca	agcgaacgtg	gcccctaact	gtggggtaaa	tgcggtggaa	900
	cttgccaaga	ccctggcagg	gatgggtctc	caacccggaa	atatttctcc	aacctcgaaa	960
	ctcgtttcca	gatcgaccct	aagacgacag	ggaaaggaga	gcagcaaaga	aggaaatggg	1020
25	attgggggtta	attcttccaa	ccgacttggg	atcgacaact	ttgagttcat	ccgagtgttg	1080
	gggaagggga	gtttttgggaa	ggtgatgctt	gcaagagtaa	aagaaacagg	agacctctat	1140
	gctgtgaagg	tgtgaagaa	ggacgtgatt	ctgctggatg	atgatgtgga	atgcaccatg	1200
	accgagaaaa	ggatcctgtc	tctggcccgc	aatcaccctt	tcctcactca	gttggtctgc	1260
	tgttttcaga	cccccgatcg	tctgtttttt	gtgatggagt	ttgtgaatgg	gggtgacttg	1320
30	atgtttccaca	ttcagaagtc	tcgtcgtttt	gatgaagcac	gagctcgctt	ctatgctgca	1380
	gaaatcattt	cggctctcat	gttccctccat	gataaaggaa	tcattctatag	agatctgaaa	1440
	ctggacaatg	tcctgtttgga	ccacgagggg	cactgtaaaac	tggcagactt	cggaatgtgc	1500
	aaggagggga	tttgcaatgg	tgtcaccacg	gccacattct	gtggcacgcc	agactatata	1560
	gctccagaga	tcctccagga	aatgctgtac	gggcctgcag	tagactgggt	ggcaatgggc	1620
35	gtgttgctct	atgagatgct	ctgtggtcac	gcgccttttg	aggcagagaa	tgaagatgac	1680
	ctcttttgagg	ccatactgaa	tgatgaggtg	gtctacccta	cctggctcca	tgaagatgcc	1740
	acagggatcc	taaaatcttt	catgaccaag	aacccaccca	tgcgcttggg	cagcctgact	1800
	cagggaggcg	agcacgccat	cttgagacat	cctttttttt	aggaaatcga	ctgggcccag	1860
	ctgaaccatc	gccaaataga	accgcctttc	agaccagaa	tcaaataccc	agaagatgtc	1920
40	agtaattttg	accctgactt	cataaaggaa	gagccagttt	taactccaat	tgatgaggga	1980
	catcttccaa	tgattaacca	ggatgagttt	agaaactttt	cctatgtgtc	tccagaattg	2040
	caaccatag						2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

55	atgttggcag	aactcaaggg	caaagatgaa	gtatatgctg	tgaagggtctt	aaagaaggac	60
	gtcatccttc	aggatgatga	cgtggactgc	acaatgacag	agaagaggat	tttggctctg	120
	gcacggaaac	accgtacct	tacccaactc	tactgctgct	tccagaccaa	ggaccgcctc	180
	tttttcgtca	tggaaatagt	aaatgggtgga	gacctcatgt	ttcagattca	gcgctcccga	240
	aaattcgacg	agcctcgctt	acggttctat	gctgcagagg	tcacatcggc	cctcatgttc	300
60	ctccaccagc	atggagtcac	ctacagggat	ttgaaactgg	acaacatcct	tctggatgca	360
	gaaggtcact	gcaagctggc	tgacttcggg	atgtgcaagg	aagggtattct	gaatgggtgtg	420
	acgaccacca	cgttctgtgg	gactcctgac	tacatagctc	ctgagatcct	gcaggagtgtg	480

5 gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctggggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aagggtttctc ctactttggg gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggctcgcagg cggcgggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 aagtgcata actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtattgc caaagtactg 780
 ttgggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 35 gttaaatgat atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagatata 1200
 accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgctcctg aaatttttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcaggagacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 atggagcaaa aacaggtggg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggc	gatcttattg	aagtgggtctt	gtcagcttcc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcggtccc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaaatg	ctgtgggggc	tggtagctca	aggtcttaaa	240
5	tgtgaagggg	gtgggtctgaa	ttaccataag	agatgtgcat	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgtga	ggcggagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctgggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgcc	cctgatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattgggtcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcaccttg	acaagattht	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
10	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtac	tgaagaagc	ttctgaaggg	gctttttcagg	600
	cagggcttgc	agtgcacaaga	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgccttagccc	tggggcagag	720
	tctgatgtgg	tcatggaaga	agggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggaagaagc	aatgggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgccag	840
15	aacgacagtg	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccacg	aggacgccaa	cagaaccatc	900
	agtccatcaa	caagcaacaa	tatcccactc	atgagggtag	tgcagtctgt	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattg	gatagcaaat	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaaatt	ccttttatctg	aaattttgtc	tctggaacca	1140
20	gtaaaaactt	cagcttttaat	tcctaattggg	gccaatcctc	attgttttca	aatcactacg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaaaat	gtgggtcaatc	cttccagccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagtgg	cgttgggtgca	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccgt	cattcccacg	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttccagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aaatgtggac	1440
25	atcagcacag	tatatcagat	ttttcctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaatt	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtag	ctattaaaat	cattgacaaa	1560
	ttacgatttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaaat	agggttgcaat	tctacagaac	1620
	cttcacacac	ctgggtgttg	aaatttggag	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
	gttggttatgg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaaatga	tcttgtcaag	tgaaaagggc	1740
30	agggtgccag	agcacataac	gaagtthtta	attactcaga	tactcgtggc	tttgccggcac	1800
	cttcattthta	aaaatatcgt	tcactgtgac	ctcaaaccag	aaaatgtgtt	gctagcctca	1860
	gctgatcctt	ttcctcaggt	gaaactttgt	gatttttggtt	ttgcccggat	cattggagag	1920
	aagtcttttc	ggaggtcagt	gggtgggtacc	cccgcctacc	tggctcctga	ggtccttaagg	1980
	aacaagggct	acaatcgctc	tctagacatg	tggctctgtg	gggtcatcat	ctatgtaagc	2040
35	ctaagcggca	cattcccatt	taatgaagat	gaagacatac	acgaccaa	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccacaaa	tccttggaag	gaaatatctc	atgaagccat	tgatcttata	2160
	aacaattttgc	tgcaagtaaa	aatgagaaag	cgctacagtg	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggctac	aggactatca	gacctgggta	gattttgcag	agctggaatg	caaaatcggg	2280
	gagcgctaca	tcacccatga	aagtgatgac	ctgaggtggg	agaagtatgc	aggcgagcag	2340
40	gggctgcagt	acccacacac	cctgatcaat	ccaagtgtca	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcacccatg	a	2451

<210> 118

45 <211> 2673

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

50 <302> PKC nu

<310> NM005813

<400> 118

	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattacccac	agctattcct	60
55	gctgtgcttc	cagctgcttc	tccgtgttca	agtcctaaga	cgggactctc	tgcccagactc	120
	tctaattggaa	gcttcagtg	accatcactc	accaactcca	gaggctcagt	gcatacagtt	180
	tcatttctac	tgcaaattgg	cctcacacgg	gagagtgtta	ccattgaagc	ccaggaactg	240
	tctttatctg	ctgtcaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaagt	tccagagtgt	300
	ggattctttg	gcatgtatga	caaaattctt	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaaaac	360
60	atthttgcagc	tgattacctc	agcagatgaa	atacatgaag	gagacctagt	ggaagtgggt	420
	ctttcagctt	tagccacagt	agaagacttc	cagattcgct	cacatactct	ctatgtacat	480
	tcttacaaag	ctcctacttt	ctgtgattac	tgtgggtgaga	tgctgtgggg	attgggtacgt	540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggagccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcocatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tgcgcaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	caggccagtt	tggcatcgtt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	cccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	ctccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcacagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcacat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggtaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aatgctgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atctctgggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcacccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgtctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatatgga	agaagatcct	ttaa			2673

40 <210> 119
 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> PKC tau
 <310> NM006257

	<400> 119	
50	atgtcgccat	ttcttcggat
	cagggcgagg	ctgttaaccc
	aacgggcaga	tgtatatcca
	gatgcccata	tcaacaaggg
	ctcatctctg	aaaccaccgt
	gggaagacag	aaatatgggt
55	tactttcttg	aaatgagtga
	gctttgcatc	agcgccgggg
	gagttcactg	ccaccttctt
	tggggcctga	acaaacaggg
	tgtattgata	aagttatagc
60	ttccacaagg	agagattcaa
	agcccagcct	tctgtgaaca
	aagtgtgatg	catgtggcat
	tggtctgtcc	aactttgact
	gtgctcgtca	aagagtatgt
	accatgtacc	caccctggga
	cagatcattg	tgaagggcaa
	tgctgtggctg	agaggtgcag
	cctcaaggcc	gaatgctaata
	atgaatgaat	ttgagacgga
	caggcaaagg	tccaccacgt
	acatttttgc	ctgtctgcca
	cgacaatgca	atgcagcaat
	ggatcagcta	tcaatagccg
	ccacacagat	ttaaagtcta
	ctgctgtggg	gactggcacg
	catagatgcc	agacaaaggt
		ggccaacctt

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggttg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttcttttct	tggcctggga	gcacccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttctac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttct	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtctga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggctctgcag	tcttctcttc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggctcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aagggtgaccc	ttgcacgggtg	tctctccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgcccc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcatte	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccggag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaagggtct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagaggga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtggggcgt	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	ccccgggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttataa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgctcta cctccaccat 60
gccaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

25

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccg cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccagggc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgccg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctccc 60
ggctctcgcg aggcgcccgc cgcgcgccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	acccagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
5	agtattgata	atgagtggag	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttcttttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgc	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagt	cctctctctc	aaggcccca	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtct	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttccctgcc	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaac	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgtcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggaccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagt	tgtctgtaaa	960
15	aacaaactct	tcocccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caaccctaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagtcca	ccaccaaaaca	1140
	tgacagctgt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcattgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgct	tctagtgttg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggg	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	agggttgccg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggagggtg	ccagtgaagc	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttggtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtgggtg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgta	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcatata	ggttgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgagagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgaggttgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatct	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccgggggccc	tgcggggcgg	ccatgcgcgc	cgggcgtgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120


```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgcctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccgcgg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggcccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc cctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcacc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcacc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

<210> 126

<211> 166

25 <212> DNA

<213> Human papillomavirus

<300>

<302> EBER-1

30 <310> Jo2078

<400> 126

```

ggacctacgc tgccttagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

```

<210> 127

<211> 172

40 <212> DNA

<213> Hepatitis C virus

<300>

<302> EBER-2

45 <310> J02078

<400> 127

```

ggacagccgt tgccttagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggc attcggcttg tccgctattt tt 172

```

<210> 128

<211> 651

55 <212> DNA

<213> Hepatitis C virus

<300>

<302> NS2

60 <310> AJ238799

<400> 128

```

5   atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatatt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
    cgcgatgccg tcatacctct cactgcgcg atccaccag agctaactct taccatcacc 240
    aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
    gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggcgg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c          651

```

```

15  <210> 129
    <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

20  <300>
    <302> NS4A
    <310> AJ238799

```

```

25  <400> 129
    gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaag gccggccatc attcccagaca 120
    gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c          161

```

```

30  <210> 130
    <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

35  <300>
    <302> NS4B
    <310> AJ238799

```

```

40  <400> 130
    gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtct accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctgggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctacagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc          783

```

```

55  <210> 131
    <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

60  <300>
    <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131

	tccgggtcgt	ggctaagaga	tgttttgggat	tggatatgca	cgggtgttgac	tgattttcaag	60
	acctgggtcc	agtccaagct	cctgccgcga	ttgccgggag	tcccccttctt	ctcatgtcaa	120
5	cgtgggtaca	agggagtctg	gcggggcgac	ggcatcatgc	aaaccacctg	cccattgtgga	180
	gcacagatca	cgggacatgt	gaaaaacggt	tccatgagga	tcgtggggcc	taggacctgt	240
	agtaacacgt	ggcatggaac	attccccatt	aacgcgtaca	ccacggggccc	ctgcacgccc	300
	tccccggcgc	caaattatct	tagggcgctg	tggcgggttg	ctgctgagga	gtacgtggag	360
	gttacgcggg	tgggggattt	ccactacgtg	acgggcatga	ccactgacaa	cgtaaagtgc	420
10	ccgtgtcagg	ttccggcccc	cgaattcttc	acagaagtgg	atgggggtgcg	gttgcacagg	480
	tacgtctcag	cgtgcaaacc	cctcctacgg	gaggaggtca	cattcctggg	cgggctcaat	540
	caatacctgg	ttgggtcaca	gctcccatgc	gagcccgaac	cggacgtagc	agtgtcact	600
	tccatgctca	ccgacccctc	ccacattacg	gcggagacgg	ctaagcgtag	gctggccagg	660
	ggatctcccc	cctccttggc	cagctcatca	gctagccagc	tgtctgcgcc	ttccttgaag	720
15	gcaacatgca	ctacccgtca	tgactccccg	gacgctgacc	tcatcgaggc	caacctcctg	780
	tggcggcagg	agatggggcg	gaacatcacc	cgcggtggagt	cagaaaataa	ggtagtaatt	840
	ttggactctt	tcgagccgct	ccaagcggag	gaggatgaga	gggaagtatc	cgttccggcg	900
	gagatcctgc	ggaggtccag	gaaattccct	cgagcgatgc	ccatatgggc	acgcccggat	960
	tacaaccctc	cactgttaga	gtcctggaag	gacccggact	acgtccctcc	agtggtagac	1020
20	gggtgtccat	tgccgcctgc	caaggccctt	ccgataccac	ctccacggag	gaagaggacg	1080
	gttgtcctgt	cagaatctac	cgtgtcttct	gccttggcgg	agctcgccac	aaagaccttc	1140
	ggcagctccg	aatcgtcggc	cgtcgacagc	ggcacggcaa	cggcctctcc	tgaccagccc	1200
	tccgacgacg	gcgacgcggg	atccgacgtt	gagtcgtact	cctccatgcc	cccccttgag	1260
	ggggagccgg	gggatcccga	tctcagcgac	gggtcttggt	ctaccgtaag	cgaggaggct	1320
25	agtgaggacg	tcgtctgctg	c				1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132

	tcgatgtcct	acacatggac	aggcgccctg	atcacgccat	gcgctgcgga	ggaaaccaag	60
	ctgcccataca	atgcactgag	caactctttg	ctccgtcacc	acaacttggg	ctatgctaca	120
40	acatctcgca	gcgcaagcct	gcggcagaag	aaggtcacct	ttgacagact	gcaggtcctg	180
	gacgaccact	accgggacgt	gctcaaggag	atgaaggcga	aggcgtccac	agttaaggct	240
	aaactttctat	ccgtggagga	agcctgtaag	ctgacgcccc	cacattcggc	cagatctaaa	300
	tttgggctatg	gggcaaagga	cgtccggaac	ctatccagca	aggccgttaa	ccacatccgc	360
	tccgtgtgga	aggacttgct	ggaagacact	gagacaccaa	ttgacaccac	catcatggca	420
45	aaaaatgagg	ttttctgcgt	ccaaccagag	aagggggggc	gcaagccagc	tcgccttatc	480
	gtattcccag	atttgggggg	tcgtgtgtgc	gagaaaatgg	ccctttacga	tgtggtctcc	540
	accctccctc	aggccgtgat	gggctcttca	tacggattcc	aatactctcc	tggacagcgg	600
	gtcgagttcc	tggatgaatgc	ctggaaagcg	aagaaatgcc	ctatgggctt	cgcatatgac	660
	accgcgtgtt	ttgactcaac	ggtcactgag	aatgacatcc	gtgttgagga	gtcaatctac	720
50	caatgtttgtg	acttggcccc	cgaagccaga	caggccataa	ggtcgcctcac	agagcggctt	780
	tacatcgggg	gccccctgac	taattctaaa	gggcagaact	gcggctatcg	ccgggtgccgc	840
	gcgagcgggtg	tactgacgac	cagctgcggg	aataccctca	catgttactt	gaaggccgct	900
	gcggcctgtc	gagctgcgaa	gctccaggac	tgcacgatgc	tcgtatgcgg	agacgacctt	960
	gtcgttatct	gtgaaagcgc	ggggacccaa	gaggacgagg	cgagcctacg	ggccttcacg	1020
55	gaggctatga	ctagatactc	tgccccccct	ggggacccgc	ccaaaccaga	atacgacttg	1080
	gagttgataa	catcatgctc	ctccaatgtg	tcagtcgcgc	acgatgcac	tggcaaaagg	1140
	gtgtactatc	tcacccgtga	ccccaccacc	ccccttgccg	gggctgcgtg	ggagacagct	1200
	agacacactc	cagtcaattc	ctggctaggc	aacatcatca	tgtatgcgcc	caccttggtg	1260
	gcaaggatga	tcctgatgac	tcatttcttc	tccatccttc	tagctcagga	acaacttgaa	1320
60	aaagccctag	attgtcagat	ctacgggggc	tgttactcca	ttgagccact	tgacctacct	1380
	cagatcattc	aacgactcca	tggccttagc	gcattttcac	tccatagtta	ctctccagg	1440
	gagatcaata	gggtggcttc	atgcctcagg	aaacttgggg	taccgcccct	gcgagtcctg	1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgag tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aaggggccca tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggg ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcgggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cgcccgtagc gcagacattc cagggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccggt ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggt ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgcactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cacgcccggc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctaccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

<400> 134
 60 atgaagaaga caaaacttg gattctcact tgcatttata ttcagctgct cctattttaat 60

	cctctcgtca	aaactgaagg	gatctgcagg	aatcgtgtga	ctaataatgt	aaaagacgtc	120
	actaaattgg	tggcaaattct	tccaaaagac	tacatgataa	ccctcaaata	tgtccccggg	180
	atggatgttt	tgccaagtca	ttgttggata	agcgagatgg	tagtacaatt	gtcagacagc	240
	ttgactgata	ttctggacaa	gttttcaaata	atttctgaag	gcttgagtaa	ttattccatc	300
5	atagacaaac	ttgtgaatat	agtcgatgac	cttgtggagt	gcgtcaaaga	aaactcatct	360
	aaggatctaa	aaaaatcatt	caagagccca	gaacccaggc	tctttactcc	tgaagaattc	420
	tttagaattt	ttaatagata	cattgatgcc	ttcaaggact	ttgtagtggc	atctgaaact	480
	agtgattgtg	tggtttcttc	aacattaagt	cctgagaaag	attccagagt	cagtgtcaca	540
	aaaccattta	tgttaccccc	tgttgcagcc	agctccctta	ggaatgacag	cagtagcagt	600
10	aataggaagg	ccaaaaatcc	ccctggagac	tccagcctac	actgggcagc	catggcattg	660
	ccagcattgt	tttctcttat	aattggcttt	gcttttggag	ccttatactg	gaagaagaga	720
	cagccaagtc	ttacaagggc	agttgaaaat	atacaaatta	atgaagagga	taatgagata	780
	agtatgttgc	aagagaaaga	gagagagttt	caagaagtgt	aa		822
15							
	<210> 135						
	<211> 483						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20							
	<300>						
	<302> TGFalpha						
	<310> AF123238						
25	<400> 135						
	atgggtcccct	cggctggaca	gctcgccctg	ttcgctcttg	gtattgtgtt	ggctgcgtgc	60
	caggccttgg	agaacagcac	gtccccgctg	agtgcagacc	cgcccgtggc	tgcagcagtg	120
	gtgtcccatt	ttaatgactg	cccagattcc	cacactcagt	tctgcttcca	tggaacctgc	180
	aggttttttgg	tgcaggagga	caagccagca	tgtgtctgcc	attctgggta	cgttgggtgca	240
30	cgctgtgagc	atgcggacct	cctggccgtg	gtggctgcc	gccagaagaa	gcaggccatc	300
	accgccttgg	tgggtggtctc	catcgtggcc	ctggctgtcc	ttatcatcac	atgtgtgctg	360
	atacactgct	gccaggtccg	aaaacactgt	gagtggtgcc	gggccctcat	ctgccggcac	420
	gagaagccca	gcgccctcct	gaagggaaga	accgcttgct	gccactcaga	aacagtggtc	480
	tga						483
35							
	<210> 136						
	<211> 1071						
	<212> DNA						
40	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> GD3 synthase						
	<310> NM003034						
45	<400> 136						
	atgagcccct	gcgggcgggc	ccggcgacaa	acgtccagag	gggccatggc	tgtactggcg	60
	tggaagtcc	cgcggacccg	gctgcccattg	ggagccagtg	ccctctgtgt	cgtggtcctc	120
	tgttggtctc	acatcttccc	cgtctaccgg	ctgcccacg	agaaagagat	cgtgcagggg	180
50	gtgctgcaac	agggcacggc	gtggaggagg	aaccagaccg	cggccagagc	gttcaggaaa	240
	caaatggaag	actgctgcga	ccctgcccatt	ctctttgcta	tgactaaaat	gaattcccct	300
	atgggggaaga	gcatgtggta	tgacggggag	tttttatact	cattcaccat	tgacaattca	360
	acttactctc	tcttcccaca	ggcaacccca	ttccagctgc	cattgaagaa	atgcgcgggtg	420
	gtgggaaatg	gtgggattct	gaagaagagt	ggctgtggcc	gtcaaataga	tgaagcaaat	480
55	tttgtcatgc	gatgcaatct	ccctcctttg	tcaagtgaat	acactaagga	tgttggatcc	540
	aaaagtcagt	tagtgacagc	taatcccagc	ataattcggc	aaaggtttca	gaaccttctg	600
	tgggtccagaa	agacatttgt	ggacaacatg	aaaatctata	accacagtta	catctacatg	660
	cctgcctttt	ctatgaagac	aggaacagag	ccatctttga	gggtttatta	tacactgtca	720
	gatgttggtg	ccaatcaaac	agtgtgtttt	gccaacccca	actttctgcg	tagcattgga	780
60	aagttctgga	aaagtagagg	aatccatgcc	aagcgccctgt	ccacaggact	ttttctggtg	840
	agcgcagctc	tgggtctctg	tgaagagggtg	gccatctatg	gcttctggcc	cttctctgtg	900
	aatatgcatg	agcagcccat	cagccaccac	tactatgaca	acgtcttacc	cttttctggc	960

ttccatgccg tggccgagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115

<400> 137
15 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctgggggtg cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802

<400> 138
40 atgggtgcca gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcagggag 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
caaatggtac atcaggccat atcacctaga acttttaaat catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacacat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaagt 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattga 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataaatc cacctatccc agtaggagaa 780
atattataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcatttctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
ttgttgggtc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtagt gaggaccgag ccataaggca 1080
agagtttttg ctgaagcaat gagccaagta acaaatcag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaattttta ggaaccaaag aaagattggt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgttg aaaggaagga 1260
caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aattttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctgggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctccccct agcagtctga gtgcaacccc 480
 gttgggtgctc tgcaggagct ggtgggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcatagaga ttgggagtgg cactttccaa aaattggcaa agcgggaatgc ggccggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
 ggactctgcc agtgccctggg ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg ttccataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

60

<400> 141
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
 ucuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist

30 <400> 143
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
 1-Gens ist

45 <400> 144
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

 <400> 146
 10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

 <210> 147
 <211> 21
 15 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

 <400> 147
 25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

 <210> 148
 <211> 22
 30 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

 40 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

 50 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

 55 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 150
ccacaugaag cagcacgacu u

21'

```
<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
        komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
```

```
<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c
```

21

```
<210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
        komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
```

```
<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc
```

24

```
<210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
      Neomycin-Sequenz ist
```

```
<400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca
```

22

```
<210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
        komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
```

<400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu

22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggauu guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggauag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

60 <210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24